

Juliana Régis da Costa e Oliveira

**ANÁLISE DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA DA FREQUÊNCIA
CARDÍACA EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS EXPOSTOS À POLUIÇÃO
ATMOSFÉRICA POR TEMPO PROLONGADO**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina,
para obtenção do título de Doutor em
Medicina.

São Paulo

2019

Juliana Régis da Costa e Oliveira

**ANÁLISE DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA DA FREQUÊNCIA
CARDÍACA EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS EXPOSTOS A POLUIÇÃO
ATMOSFÉRICA POR TEMPO PROLONGADO**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina,
para obtenção do título de Doutor em
Medicina (Cardiologia).

Orientador:

Prof. Dr. Celso Ferreira.

Co orientador:

Prof. Dr. Celso Ferreira Filho

São Paulo

2019

Oliveira, Juliana Régis da Costa e Oliveira

Análise da modulação autonômica da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis expostos à poluição atmosférica por tempo prolongado / Juliana Régis da Costa e Oliveira - São Paulo, 2019.

xxvi, 134f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Cardiologia.

Título em inglês: Analysis of autonomic modulation of heart rate in healthy individuals exposed to long-term air pollution.

1. Poluição Ambiental. 2. Poluição do ar. 3. Sistema Cardiovascular. 4. Sistema Nervoso Autônomo.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – UNIFESP
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA

Chefe do Departamento de Medicina: Profa. Dra. Ana Luisa Godoy Fernandes

Chefe da Disciplina de Cardiologia: Prof. Dr. Ângelo Amato Vincenzo de Paola

Coordenador do Curso de Pós-graduação: Prof. Dr. Francisco A. Helfenstein
Fonseca

Juliana Regis da Costa e Oliveira

**ANÁLISE DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA DA FREQUÊNCIA
CARDÍACA EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS EXPOSTOS À POLUIÇÃO
ATMOSFÉRICA POR TEMPO PROLONGADO**

Presidente da Banca:

Prof. Dr. Celso Ferreira

Professor Sênior do Departamento de Medicina, Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP / São Paulo.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Bráulio Luna Filho

Profa. Dra. Viviani Barnabé

Prof. Dr. Rodrigo Daminello Raimundo

Prof. Dr. Sandrigo Mangini

DEDICATÓRIA

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Rosana e Junior, irmãos, Felipe e Fernanda, e meu marido, Luis Henrique, que com muito carinho e apoio não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

Ao Prof. Dr. Celso Ferreira, orientador querido, pelo apoio, exemplo e incentivo encontrados neste período.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

A todos os meus familiares, pelo carinho, respeito e incentivo que me passaram diante de várias dificuldades encontradas.

Aos amigos de laboratório da Faculdade de Medicina do ABC e da UNIFESP, Laura Maia, Renata Salatini, Joyce Amaral, Thaiany Campos, Alan Patrício, Claudia Arab, Jennifer Antão, Renata Barbosa, Beatriz Bebiani, Fernando Oliveira, Renata Pimentel, Talita Dias, pelo carinho e respeito.

Em especial a Laura Maia e Jennifer Antão, pela colaboração na coleta dos dados e descontração nas horas difíceis, e Fernando Oliveira pela paciência nas primeiras análises de dados.

Ao Prof. Dr. Claudio Leone, pela paciência em me ensinar a realização dos procedimentos metodológicos mais importantes do presente estudo.

Ao Prof. Dr. Luis Carlos Vanderlei, pela paciência na assessoria da análise dos dados da variabilidade da frequência cardíaca.

Prof. Dr. Alexandro Andrade, pela paciência em me ensinar sobre o tema poluição atmosférica e análise dos dados dessa esfera.

Prof. Dr. Luiz Carlos de Abreu, pela confiança e incentivo à minha evolução acadêmica.

A Profa. Dra. Lidia Morawska, pela oportunidade de realizar o doutorado sanduíche no exterior, e me inspirar a sonhar e querer melhorar sempre.

Ao Prof. Dr. Celso Ferreira Filho, pela colaboração na construção desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Celso Ferreira, pela oportunidade de trabalhar ao teu lado, que tanto me inspirou a nunca desistir e tentar sempre. Meu reconhecimento e minha admiração.

Ao secretário da Pós-graduação – Departamento Cardiologia, Carlos Eduardo (Kadu), pela paciência e gentileza de atender todas as dúvidas e ajuda necessária.

A toda Comissão de Pós-graduação da UNIFESP, pela oportunidade deste título, e a Disciplina de Cardiologia (Escola Paulista de Medicina) pelo acolhimento caloroso.

A UNIFESP – Escola Paulista de Medicina pela oportunidade de fazer parte desse lugar e a me inspirar a crescer na carreira acadêmica.

Agradecimento à CAPES pelo suporte financeiro durante toda minha formação brasileira e também no exterior.

A todos os amigos e companheiros os quais tive o prazer de compartilhar trabalhos, projetos, experiências clínicas, experimentais relacionadas às ciências básicas e clínicas.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2015.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

| | |
|--|-------|
| Lista de Figuras | xii |
| Lista de Tabelas | xiv |
| Lista de Quadros | xvii |
| Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas | xix |
| Resumo | xxiii |
| Abstract | xxv |
| 1 Introdução | 01 |
| 2 Objetivos | 05 |
| 2.1. Objetivo geral | 06 |
| 2.2. Objetivos específicos | 06 |
| 3 Revisão de Literatura | 07 |
| 3.1. Poluição atmosférica | 08 |
| 3.1.1. Definição de poluição | 08 |
| 3.1.2. Poluição atmosférica no mundo | 09 |
| 3.1.3. Poluição atmosférica no Brasil | 10 |
| 3.1.4. Poluição atmosférica em Cubatão | 12 |
| 3.1.5. Principais poluentes atmosféricos | 14 |
| 3.1.6. Poluição atmosférica e seus efeitos na saúde humana | 18 |
| 3.1.7. Poluição atmosférica e doenças cardiovasculares | 19 |
| 3.2. Modulação autonômica da frequência cardíaca | 23 |
| 3.2.1. Sistema nervoso autônomo | 23 |
| 3.2.2. Sistema nervoso autônomo e sistema cardiovascular | 25 |

| | |
|--|----|
| 3.2.3. Variabilidade da frequência cardíaca | 26 |
| 3.2.3.1. Métodos lineares | 28 |
| 3.2.3.2. Métodos não lineares | 30 |
| 3.3. Poluição atmosférica e variabilidade da frequência cardíaca | 32 |
| 4 Métodos | 36 |
| 4.1. Desenho do estudo | 37 |
| 4.2. Aspectos éticos | 37 |
| 4.3. Areas selecionadas | 37 |
| 4.4. Sujeitos | 41 |
| 4.5. Delineamento experimental | 41 |
| 4.6. Métodos de avaliação | 42 |
| 4.6.1. Avaliação inicial | 42 |
| 4.6.2. Avaliação dos dados clínicos | 43 |
| 4.6.3. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca | 43 |
| 4.6.4. Avaliação da qualidade do ar | 45 |
| 4.7. Análise estatística | 48 |
| 4.7.1. Cálculo da amostra | 48 |
| 4.7.2. Testes estatísticos | 49 |
| 5 Resultados | 50 |
| 5.1. Resultados da qualidade do ar | 51 |
| 5.2. Caracterização dos indivíduos do estudo | 53 |
| 5.3. Resultados da variabilidade da frequência cardíaca | 56 |
| 5.4. Fatores associados | 58 |
| 6 Discussão | 63 |

| | |
|--|----|
| 6.1. Tempo de exposição a poluição atmosférica e VFC | 65 |
| 6.2. Expostos e não expostos a poluição atmosférica | 68 |
| 6.3. VFC e fatores associados | 70 |
| 7 Limitação | 75 |
| 8 Forças do estudo | 77 |
| 9 Conclusão | 79 |
| 10 Referências | 81 |
| Anexos | |

LISTA DE FIGURAS

Lsta de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1: Mecanismo fisiopatológico do material particulado no sistema cardiovascular. | 22 |
| Figura 2: Inervação do sistema nervoso simpático e parassimpático. | 24 |
| Figura 3: Registro da VFC de um dos participantes do estudo. | 27 |
| Figura 4: Etapas da análise simbólica. | 31 |
| Figura 5: Distribuição das Áreas Contaminadas na região estuária de Santos e São Vicente. | 38 |
| Figura 6: Região metropolitana da Baixada Santista. | 40 |
| Figura 7: Procedimento da coleta de dados da VFC. | 44 |
| Figura 8: Sensor de concentração de CO ₂ , umidade e temperatura. | 46 |
| Figura 9: Equipamento contador de partículas. | 47 |
| Figura 10: Etapas de seleção dos indivíduos do estudo. | 53 |

LISTA DE TABELAS

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Características e fontes principais dos poluentes encontrados nos centros urbanos. | 14 |
| Tabela 2: Valores referenciais de qualidade do ar no estado de São Paulo. | 16 |
| Tabela 3: Padrões nacionais de qualidade do ar. | 16 |
| Tabela 4: Padrões nacionais de qualidade do ar conforme estabelecido pela Agência de Proteção Ambiental dos EUA. | 17 |
| Tabela 5: Comparação das características do meio ambiente externo (valor de referência) entre os dois municípios do estudo. | 51 |
| Tabela 6: Comparação das características do meio ambiente interno (sala de aula) das escolas selecionadas entre os dois municípios do estudo. | 52 |
| Tabela 7: Comparação das características do meio ambiente externo (pátio da aula) das escolas selecionadas entre os dois municípios do estudo. | 52 |
| Tabela 8: Comparação das características clínicas entre os grupos do estudo. | 54 |
| Tabela 9: Comparação das características gerais entre os grupos do estudo. | 55 |
| Tabela 10: Comparação da variável “tempo de munícipe” entre os grupos do estudo. | 56 |
| Tabela 11: Índices lineares da VFC no domínio do tempo dos grupos selecionados. | 56 |
| Tabela 12: Índices geométricos da VFC no domínio do tempo dos grupos selecionados. | 57 |
| Tabela 13: Índices lineares da VFC no domínio da frequência dos grupos | 57 |

selecionados.

| | |
|---|----|
| Tabela 14: Índices da análise simbólica e Entropia de Shannon dos grupos selecionados. | 58 |
| Tabela 15: Análise de regressão para os índices da VFC e variáveis sociodemográficas e clínicas de todos os indivíduos do estudo. | 59 |
| Tabela 16: Análise de regressão para os índices da VFC e variáveis sociodemográficas e clínicas dos indivíduos do grupo E1 e E2. | 61 |

LISTA DE QUADROS

Lista de Quadros

| | |
|--|----|
| Quadro 1: Características socioeconômicas dos municípios de Cubatão e Peruíbe. | 40 |
|--|----|

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas

| | |
|----------------------------|--|
| AVC | Acidente Vascular Cerebral. |
| CE | Carbono elementar. |
| CETESB | Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental. |
| CG | Grupo controle. |
| Co | Carbono orgânico. |
| CO | Monóxido de Carbono. |
| CO₂ | Dióxido de Carbono. |
| CONAMA | Conselho Nacional do Meio Ambiente. |
| COSEMA | Conselho Estadual do Meio Ambiente |
| DCNT | Doenças crônicas não transmissíveis. |
| DCV | Doença cardiovascular. |
| DPOC | Doença pulmonar obstrutiva crônica. |
| E1 | Grupo experimental 1. |
| E2 | Grupo experimental 2. |
| ECG | Eletrocardiograma. |
| EJA | Educação para jovens e adultos. |
| EPA | Sigla em inglês para: Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América. |
| FC | Frequência cardíaca. |
| FR | Frequência respiratória. |
| FEF₂₅₋₇₅ | Fluxo expiratório forçado 25-75%. |
| FEV₁ | Volume expiratório forçado em 1 segundo. |
| IL6 | Interleucina 6. |
| IM | Infarto do miocárdio. |
| IPAQ | Sigla em inglês para: International Physical Activity Questionnaire. |
| HCS | Hidrocarbonetos. |
| IMC | Índice de Massa Corpórea. |
| MI | Metas intermediárias. |
| NO | Óxido nítrico. |

| | |
|-------------------------|---|
| NO₂ | Dióxido de Nitrogênio. |
| NO_x | Óxido de Nitrogênio. |
| MP | Material particulado. |
| MP₁₀ | Material particulado com diâmetro <10 µm. |
| MP_{2.5} | Material particulado com diâmetro <2,5 µm. |
| MP_{0.1} | Material particulado com diâmetro <0,1 µm. |
| O₃ | Ozônio. |
| OMS | Organização Mundial de Saúde. |
| PA | Pressão arterial. |
| PAD | Pressão arterial diastólica. |
| PAS | Pressão arterial sistólica. |
| PEFR | Taxa de pico de fluxo expiratório. |
| PF | Padrões finais. |
| PTS | Partículas Totais em Suspensão. |
| PUF | Partículas ultrafinas. |
| SN | Sistema nervoso. |
| SNA | Sistema nervoso autonômico. |
| SNC | Sistema nervoso central. |
| SNP | Sistema nervoso parassimpático. |
| SNS | Sistema nervoso simpático. |
| SO₂ | Dióxido de Enxofre. |
| SpO₂ | Saturação parcial de oxigênio. |
| SUS | Sistema Unico de Saúde. |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido. |
| VFC | Variabilidade da frequência cardíaca. |
| VOCs | Voláteis compostos orgânicos. |

Índices da variabilidade da frequência cardíaca:

| | |
|--------------|--|
| HF | Sigla em inglês para: alta frequência. |
| LF | Sigla em inglês para: baixa frequência. |
| LF/HF | Sigla em inglês para: razão entre os componentes de LF e HF. |

| | |
|----------------|--|
| Pnn50 | Sigla em inglês para: porcentagem das diferenças sucessivas do intervalo RR cujo valor absoluto excede 50ms. |
| RMSSD | Sigla em inglês para: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes. |
| RRTri | Sigla em inglês para: índice triangular. |
| SDNN | Sigla em inglês para: desvio-padrão da média dos intervalos RR normais. |
| SD1 | Sigla em inglês para: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento em curto prazo. |
| SD2 | Sigla em inglês para: desvio-padrão a longo prazo dos intervalos RR contínuos. |
| SD1.SD2 | Sigla em inglês para: razão entre os componentes de SD1 e SD2. |
| TINN | Sigla em inglês para: interpolação triangular de histograma de intervalos NN. |
| 0V | Padrão sem variação. |
| 1V | Padrão com uma variação. |
| 2LV | Padrão com duas variações iguais. |
| 2UV | Padrão com duas variações diferentes. |
| ES | Entropia de Shannon |

Oliveira JRC. Análise da modulação autonômica da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis expostos à poluição atmosférica por tempo prolongado [tese de doutorado]. São Paulo. Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina; 2019.

RESUMO

Objetivo. Analisar a modulação autonômica da frequência cardíaca em indivíduos expostos à poluição atmosférica por tempo prolongado. **Método.** Foram analisados 109 indivíduos, com idade entre 18 e 49 anos, residentes de uma área contaminada por poluição atmosférica, localizada no município de Cubatão (SP). A área controle correspondeu ao município de Peruíbe (SP). As análises foram realizadas intergrupos (grupos experimentais: 29 indivíduos residentes no município de Cubatão e expostos por menos de 15 anos e 31 - indivíduos residentes no município de Cubatão e expostos por mais de 15 anos; e 49 indivíduos no grupo controle) com os índices lineares (índices do domínio da frequência – LF, HF e LF/HF, domínio do tempo – SDNN, Pnn50 e RMSSD, e geométricos – SD1, SD2, SD1/SD2, RRTri e TINN) e não lineares (análise simbólica e Entropia de Shannon) da VFC. **Resultados.** Todos os índices lineares e geométricos do domínio do tempo apresentaram significância estatística, com exceção da variável TINN. Verificou-se diferenças entre os grupos GC e E2, e E1 e E2 em relação as variáveis RMSSD ($p=0,033$; $p=0,042$), Pnn50 ($p=0,030$; $p=0,042$), SD1 ($p=0,034$; $p=0,045$) e RRTri ($p=0,016$; $p=0,019$), respectivamente. A diferença encontrada na variável SD1/SD2 ($p=0,024$) foi observada apenas entre os grupos GC e E2, e nas variáveis SDNN ($p=0,035$) e SD2 ($p=0,041$) apenas entre os grupos E1 e E2. No domínio da frequência, apenas o índice LFms2 apresentou diferença estatisticamente significativa. No teste de post hoc, diferenças entre os grupos E2 e E1 ($p=0,041$) foi observado. Em relação a análise simbólica e ES, todos os itens apareceram com significância estatística, com exceção do índice 1V. Nas análises de post hoc, verificou-se diferenças entre os grupos GC e E2 nas variáveis 0V ($p=0,014$), 2LV ($p=0,014$) e 2ULV ($p=0,015$). A variável ES apresentou diferenças entre todos os grupos (GC e E1 $p=0,035$; GC e E2 $p<0,001$; E1 e E2 $p=0,029$). **Conclusão.** Conclui-se que o grupo de indivíduos expostos à poluição atmosférica por um período maior de 15 anos apresentaram menor modulação parassimpática, menor VFC global e maior modulação simpática quando comparado ao grupo controle. E quando comparado ao grupo de indivíduos expostos à poluição atmosférica por um período menor de 15 anos ocorreu uma menor modulação parassimpática e da VFC global.

Palavras-Chave: Poluição Ambiental; Poluição do ar; Sistema Cardiovascular; Sistema Nervoso Autônomo.

ABSTRACT

Oliveira JRC. Analysis of autonomic modulation of heart rate in healthy individuals exposed to long-term air pollution. [doctorate thesis]. São Paulo (BR). Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina; 2019.

ABSTRACT

Objective. To analyze the autonomic modulation of heart rate in individuals exposed to air pollution for a long time. **Method.** We analyzed 109 individuals, aged between 18 and 49 years, living in an area contaminated by air pollution, located in the city of Cubatão (SP). The control area corresponded to the municipality of Peruíbe (SP). Intergroups were analyzed (experimental groups: 29 individuals living in the municipality of Cubatão and exposed for less than 15 years and 31 - individuals living in the municipality of Cubatão and exposed for more than 15 years, and 49 individuals in the control group) with linear indexes (frequency domain indexes - LF, HF and LF/HF, time domain - SDNN, Pnn50 and RMSSD, and geometric indexes - SD1, SD2, SD1/SD2, RRTri and TINN) and nonlinear (symbolic analysis and Entropy of Shannon) of VFC. **Results.** All the linear and geometric indexes of the time domain presented statistical significance, with the exception of the TINN index. There were differences between groups CG and E2, and E1 and E2 in relation to RMSSD ($p = 0.033$, $p = 0.042$), Pnn50 ($p = 0.030$, $p = 0.042$), SD1 ($p = 0.034$, $p = 0.045$) and RRTri ($p = 0.016$, $p = 0.019$), respectively. The difference found in the SD1/SD2 ($p = 0.024$) was observed only between the CG and E2 groups, and in the SDNN ($p = 0.035$) and SD2 ($p = 0.041$) only between the E1 and E2 groups. In the frequency domain, only the $LFms^2$ index presented a statistically significant difference. In the post hoc test, differences between groups E2 and E1 ($p = 0.041$) were observed. Regarding the symbolic analysis and ES, all items appeared with statistical significance, except for the 1V index. In the post hoc analyzes, differences between the CG and E2 groups were found in the variables 0V ($p = 0.014$), 2LV ($p = 0.014$) and 2ULV ($p = 0.015$). The ES variable presented differences between all groups (CG and E1 $p = 0.035$, GC and E2 $p = <0.001$, E1 and E2 $p = 0.029$). **Conclusion.** It was concluded that the group of individuals exposed to air pollution for a period of more than 15 years presented lower parasympathetic modulation, less global HRV, and greater sympathetic modulation when compared to the control group. And when compared to the group of individuals exposed to air pollution for a period of less than 15 years, less parasympathetic modulation and global HRV occurred.

Keywords: Environmental Pollution; Air pollution; Cardiovascular system; Autonomic Nervous System.

1 INTRODUÇÃO

A poluição atmosférica é considerada um dos principais riscos ambientais e de saúde pública em todo o mundo. Em 2017, ocorreram cerca de 4,9 milhões de mortes e 147 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade, transformando-se no décimo principal fator de risco de morte mundial. O material particulado (MP) é o poluente responsável por 2,9 milhões de mortes em todo o mundo, equivalente a 5,2% do total de mortes em 2017 ¹. No Brasil, no ano de 2015, a exposição à poluição atmosférica, principalmente ao MP, representou o nono principal fator de risco de morte, correspondendo a 52,3 mil mortes e cerca de 1 milhão de anos de vida ajustados por incapacidade ².

Os primeiros dados históricos sobre poluição atmosférica aconteceram entre as décadas de 1930 e 1950 na Bélgica, Estados Unidos e Inglaterra, através de uma combinação de poluentes do ar com componentes industriais e alterações nas condições climáticas (inversão climática), levando a uma série de mortes e doenças ³⁻⁵. Estudos recentes ainda mostram aumento da morbidade e mortalidade em indivíduos expostos a poluentes do ar ⁶⁻⁷. Deste modo, pesquisas estão sendo realizadas com o objetivo de minimizar esses efeitos negativos através da redução desses poluentes.

No estudo de Wang et al ⁸, os níveis de concentração do MP foram relacionados com os dados de mortalidade para estimar a carga de doenças em 2020 e 2030 na China. No resultado, os autores relataram que poderiam reduzir o número de mortes prematuras em 129.278 (13,5%) e 217.988 (22,8%) mortes em 2020 e 2030, respectivamente, quando comparados a 2010 ⁸.

Dentre as principais fontes de poluição do ar, destacam-se aquelas provenientes de emissões de veículos, com ênfase em específicos gases, incluindo monóxido de carbono (CO), dióxido de carbono (CO₂), voláteis compostos orgânicos (VOCs) ou hidrocarbonetos (HCs), óxido de nitrogênio (NOx) e MP ⁹.

Dentre esses poluentes, o principal componente causador de efeitos na saúde humana é o MP, assentado como uma mistura de partículas sólidas e líquidas compostas por ácidos, produtos químicos orgânicos, metais e partículas de poeira. O mesmo pode ter origem nos mais diferentes lugares e processos. Destaca-se, a queima

de combustível como aquecedores, lareiras, caldeiras, como também veículos movidos a combustível fóssil como carros, motos, barcos, aviões e tratores. Pode-se citar, também, as fábricas e as centrais elétricas que usam combustível para que as suas turbinas funcionem, emitindo MP durante suas atividades ¹⁰⁻¹¹.

O MP está classificado de acordo com seu diâmetro tais como: <10, <2,5 e <0,1 μm (MP₁₀, MP_{2.5} e MP_{0.1}, respectivamente), com diferentes repercussões ¹⁰⁻¹¹. Pode-se definir o MP₁₀ como "grosseiro", MP_{2.5} como "fino" e o MP_{0.1} como "partícula ultrafina" ¹². O MP₁₀ é em grande parte filtrado pelas fossas nasais e pelas vias aéreas superiores. Já as partículas finas e ultrafinas, por apresentarem um tamanho menor, conseguem atingir superfícies mais profundas do aparelho respiratório, como os bronquíolos e os alvéolos pulmonares provocando efeitos colaterais em vários sistemas, como por exemplo, o sistema cardiovascular¹⁰.

Diversos mecanismos têm sido sugeridos para explicar a ação dos poluentes atmosféricos no corpo humano. Ao inalar os poluentes do ar, como o MP e gases (ozônio (O₃) e NO_x, por exemplo), os mesmos entram em contato com o epitélio respiratório, e provocam a formação de radicais livres de oxigênio e de nitrogênio (NO₂) que, por sua vez, induzem o estresse oxidativo nas vias aéreas. Esta resposta, inflamação local nas vias aéreas, atinge a circulação sistêmica, levando a uma inflamação subclínica com repercussão em outros sistemas corporais ¹³. O sistema cardiovascular, por exemplo, pode ser atingido por 3 diferentes vias: inflamação, regulação autonômica e translocação da partícula ¹⁴.

A via inflamatória inicia-se a partir da resposta inflamatória sistêmica, com a liberação de mediadores pró-inflamatórios (citocinas, células imunes, plaquetas) ou moléculas vasomotoras (histamina ou micropartículas), a partir das células pulmonares. Essa via resulta em alterações vasculares e sanguíneas com disfunção das células endoteliais, aumento na coagulação e trombose, progressão da aterosclerose, vulnerabilidade plaquetária e aumento da trombogênese ¹⁴.

Na regulação autonômica, as partículas interagem com receptores pulmonares ou nervos levando uma perturbação do equilíbrio sistêmico do sistema nervoso autônomo (SNA) ou ritmo cardíaco. Repercussões cardiovasculares e sanguíneas são demonstradas através da vasoconstrição, disfunção endotelial, aumento da pressão

arterial (PA) e arritmia, agregação plaquetária, diminuição da variabilidade frequência cardíaca (VFC) e aumento da frequência cardíaca (FC) ¹⁴.

E na via translocação da partícula, as partículas, de diâmetro menor, transportam-se por translocação para a circulação sistêmica de forma direta, resultando em alterações vasculares e sanguíneas como: vasoconstrição, disfunção endotelial, aumento da PA, agregação plaquetária e aterosclerose ¹⁴.

As afecções cardíacas frequentemente são assintomáticas, levando a diagnósticos tardios e desfecho fatal. Porém, acredita-se que pequenas alterações cardíacas possam aparecer mesmo antes dos primeiros sintomas, como as modificações no SNA ¹⁵.

O SNA influencia o controle do sistema cardiovascular por intermédio da interação das vias parassimpáticas e simpáticas, sendo possível avaliá-las por intermédio da determinação da VFC ¹⁵. Deste modo, a VFC descreve as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R), mecanismo que está relacionado às influências do SNA sobre o nódulo sinusal de um modo não invasivo, de baixo custo e de fácil execução ¹⁵⁻¹⁶.

A VFC pode ser quantificada através de métodos lineares, dividida em domínio do tempo e da frequência, e não lineares, no domínio do caos para avaliar as modulações simpáticas e parassimpáticas no organismo ¹⁵, com a utilização do cardiofrequencímetro, que é amplamente utilizado, auxiliando na compreensão do comportamento do SNA ¹⁶.

Estes métodos são capazes de caracterizar e detectar uma série de condições mórbidas. Sugere-se que a VFC possa ser um possível marcador da perda da homeostase, contribuindo para diagnósticos precoces ¹⁵.

Diante dessa realidade e da tentativa de medidas preventivas, faz-se necessário a compreensão da relação entre a poluição atmosférica e sua repercussão no sistema cardiovascular, mais precisamente na modulação autonômica da frequência cardíaca, como forma de identificar o marcador precoce de prognóstico cardiovascular em indivíduos expostos à poluição atmosférica.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar a modulação autonômica da frequência cardíaca em indivíduos expostos à poluição atmosférica por tempo prolongado.

2.2 Objetivos específicos

I.Comparar e associar os índices da modulação autonômica da frequência cardíaca entre os indivíduos expostos à poluição atmosférica por um período maior de 15 anos, indivíduos expostos à poluição atmosférica por um período menor de 15 anos e indivíduos controles;

II.Analisar o comportamento dos índices da modulação autonômica da frequência cardíaca considerando a influência das variáveis sociodemográficas e clínicas dos indivíduos expostos à poluição atmosférica.

3 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão de literatura da presente tese foi composta por três grandes partes. Primeiro, foi apresentado uma investigação sobre poluição atmosférica, com os principais tipos e sua repercussão na saúde humana, com dados mundiais, nacionais e na cidade de Cubatão, alvo do estudo. Segundo, foram apresentados tópicos em relação a modulação autonômica da frequência cardíaca, com ênfase no SNA e sua relação com o sistema cardiovascular, e o instrumento utilizado para análise da modulação no presente estudo, a VFC. A terceira e última seção, foi apresentado uma combinação entre os dois temas: poluição atmosférica e VFC, na qual foi realizado um estudo de revisão de literatura com esta temática ¹⁷.

3.1 Poluição atmosférica

3.1.1 Definição de poluição

A Lei 6.938, de 31 de agosto de 1981, que dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente no Brasil, define o termo poluição como a degradação da qualidade ambiental resultante de atividades que direta ou indiretamente: prejudiquem a saúde, a segurança e o bem-estar da população; criem condições adversas às atividades sociais e econômicas; afetem desfavoravelmente a biota; afetem as condições estéticas ou sanitárias do meio ambiente; lancem matérias ou energia em desacordo com os padrões ambientais estabelecidos ¹⁸.

Há diversos tipos de poluição, como a sonora, visual, hídrica, do solo, atmosférica, dentre outras ¹⁹. A poluição atmosférica pode ser definida como qualquer forma de matéria ou energia com intensidade e em quantidade, concentração, tempo ou características em desacordo com os níveis estabelecidos, e que tornem ou possam tornar o ar: impróprio, nocivo ou ofensivo à saúde; inconveniente ao bem-estar público; danoso aos materiais, à fauna e flora; prejudicial à segurança, ao uso e gozo da propriedade e às atividades normais da comunidade ²⁰.

3.1.2 Poluição atmosférica no mundo

A poluição atmosférica pode causar diversos efeitos maléficos aos seres humanos. Na 68ª Assembléia de Saúde do Mundo, em 2015, foi apontado que 4,3 milhões de mortes ocorrem a cada ano devido à exposição a poluição do ar em ambientes internos e que 3,7 milhões de mortes por ano são atribuíveis a poluição do ar em ambiente externo ²¹.

Os primeiros dados historicamente associados aos efeitos maléficos da poluição atmosférica foram entre as décadas de 30 e 50 ³⁻⁵. Na década de 30, no Vale de Meuse localizado na Bélgica, um nevoeiro matou em torno de 60 pessoas devido a uma combinação de poluição do ar e de alterações nas condições climáticas. Pesquisadores identificaram que a poluição atmosférica emanada pelas fábricas próximas foi a responsável pelas mortes. Pessoas, com a idade média de 62 anos (entre 20 a 89 anos) e animais foram atingidos, apresentando diversos sinais e sintomas respiratórios³.

Nos Estados Unidos, na cidade de Donora - Pensilvânia, uma situação semelhante aconteceu em 1948. Uma densa névoa carregada de partículas e outros contaminantes industriais levou ao adoecimento de aproximadamente 5.000 a 7.000 pessoas, com 400 internações e 20 mortes ⁴.

Na década de 50, a cidade de Londres evidenciou um dos piores impactos ambientais causado por um nevoeiro denso decorrente da queima de carvão e inversão térmica. Essa exposição levou a morte de cerca de 4.000 pessoas, em sua maioria crianças, idosos e pessoas com problemas respiratórios pré-existentes, em consequência de infecções do trato respiratório, causada por hipóxia e obstrução mecânica das vias respiratórias superiores resultante da fumaça ⁵.

Mais de meio século depois, a poluição atmosférica ainda é um tema de preocupação. Zheng et al ²² investigaram a exposição à poluição atmosférica (MP_{2,5}) entre 2001 e 2012 na cidade de Pequim, na China. Este estudo estimou a mortalidade anual atribuível ao MP_{2,5} por doenças cardiovasculares (infarto do miocárdio (IM) e doença cerebrovascular) e respiratórias (doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e câncer de pulmão) em indivíduos com mais de 30 anos, e infecção respiratória aguda

em crianças com menos de 5 anos. Com base nessa análise, os autores estimaram aproximadamente 6.380 mortes por ano (no total) na área central de Pequim, e cerca de 22.000 a 30.000 mortes por anos atribuíveis às concentrações de $MP_{2.5}$ na cidade, em geral, de Pequim ²².

Mais recentemente (em 2018), nos Estados Unidos, foi realizado um estudo para avaliar a associação entre a exposição ao MP (a longo prazo) e o risco de mortalidade em duas coortes representativas da população adulta do país. Os autores demonstraram que a razão de chance estimada para mortalidade por todas as causas e por eventos cardiovasculares, associados a um aumento de $10 \mu g/m^3$ de MP foram 1,06 e 1,34, respectivamente. Este estudo fornece evidências de que riscos elevados de mortalidade, especialmente a mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV), estão associados à exposição prolongada à poluição do ar por MP em coortes de adultos nos Estados Unidos ²³.

3.1.3 Poluição atmosférica no Brasil

No Brasil, a poluição atmosférica teve maior impacto com o avanço da industrialização, com efeito semelhante em relação à morbidade e mortalidade em comparação as cidades internacionais ²⁴.

Os primeiros relatos documentados foram entre as décadas de 80 e 90. Um estudo feito na cidade de São Paulo, entre os anos de 1989 e 1991, detectou que a poluição atmosférica por CO produziu internações por IM. Foi observado que o CO-1h estava acima de 16 ppm em 16% dos dias dos anos (no total de 58 dias) estudados, o que representa um aumento médio de 1,3 casos no número médio de 9,4 casos de IM por dia, ou seja, há um aumento de 80 casos por ano ou 2,1% devido ao CO-1h elevado. ²⁵.

Mais estudos foram realizados na cidade de São Paulo, entre os anos de 1993 e 1997, com análises nas admissões diárias hospitalares, de menores de 15 anos e de mortes de idosos (>64 anos), em relação às variações diárias de poluentes atmosféricos (MP_{10} , CO, O_3). Os resultados apontaram uma associação entre variações de curto prazo dos poluentes atmosféricos, principalmente MP_{10} , e o incremento na

morbidade (aumento de admissões por doenças respiratórias em menores de 15 anos) e mortalidade (entre idosos e MP_{10} e CO) nos grandes centros urbanos ²⁶.

Nos anos de 1999 e 2000, em Curitiba/Pr foram investigados os efeitos causados pela poluição atmosférica na morbidade por doenças respiratórias em crianças, com base nos dados do Sistema Único de Saúde (SUS), e constataram que o aumento dos poluentes por MP_{10} , fumaça, dióxido de NO_2 e O_3 estavam associados a um acréscimo de consultas por doenças respiratórias em crianças ²⁷.

Na cidade do Rio de Janeiro, os níveis ambientais de MP_{10} , dióxido de enxofre (SO_2) e CO entre 2000 e 2005, provocaram internações por doenças respiratórias entre crianças e idosos. Os resultados mostraram um risco de hospitalização por doenças respiratórias superiores a: 2% por aumento de $10 \mu g/m^3$ nas concentrações de MP_{10} para crianças menores de 5 anos; 2% por aumento de $10 \mu g/m^3$ em SO_2 para idosos; e 0,1% por aumento de $10 \mu g/m^3$ no CO para crianças menores de 1 ano e idosos ²⁸.

Na mesma época, em Minas Gerais, na cidade de Itabira onde está localizada a Serra do Espinhaço com grandes jazidas de minério de ferro, avaliou-se os efeitos agudos do MP_{10} sobre os atendimentos em pronto-socorro por doenças respiratórias e cardiovasculares. Deste modo, aumentos de $10 \mu g/m^3$ no MP_{10} foram associados ao maior número de atendimentos no pronto-socorro por doenças respiratórias, de 4% no dia e no dia seguinte para crianças menores de 13 anos, e de 12%, nos três dias subsequentes para os adolescentes entre 13 e 19 anos. Dentre os atendimentos por DCVs, o efeito agudo foi detectado principalmente em indivíduos com idade entre 45 e 64 anos ²⁹.

Em 2005, observou-se elevada concentração de fumaça em Rio Branco/Acre, devido às queimadas. Poluentes ultrapassaram o limite de qualidade do ar durante 23 dias, principalmente a concentração de $MP_{2,5}$. Neste sentido, observou-se maior incidência de doenças respiratórias em crianças < 10 anos e correlação positiva entre a concentração de $MP_{2,5}$ e atendimentos por asma ³⁰.

Atualmente, os estudos confirmam essa associação entre poluição atmosférica e problemas na saúde dos indivíduos como visto na revisão de Dapper et al ³¹. Efeitos como aumento da mortalidade e morbidade, principalmente por doenças respiratórias e

cardiovasculares, mas também outros problemas, como o baixo peso ao nascer, partos prematuros, incidência e mortalidade por câncer ³¹.

3.1.4 Poluição atmosférica em Cubatão

Até o início da década de 50, a cidade de Cubatão era considerada uma cidade agrícola com suas plantações de banana, gerando empregos e produção, porém no final desta década, esta posição se alterou e a cidade se tornou uma cidade industrial³².

Cubatão, em menos de 30 anos, evoluiu de uma pequena e pobre cidade para um pólo industrial dentre os maiores do país, produzindo riquezas, porém atrás desse progresso ocorreu uma situação não desejável, a devastação do meio-ambiente e a favelização de suas áreas de mangues e serras ³². Nos anos 80, com elevados índices de poluição ambiental, tornou-se a cidade mais poluída do mundo, ficando internacionalmente conhecida como “Vale da Morte” ³³.

Nesta época, durante o planejamento inicial do complexo industrial da cidade, nenhuma consideração de ordem ecológica ou sociológica foi feita. De acordo com o autor Samuel Branco em seu livro “O Fenômeno Cubatão”, não era ‘habitual’ fazer esse tipo de planejamento, e a preocupação maior era a disputa pelos recursos federais e pela conveniência política e estratégica da localização da cidade ²⁴.

A Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental (Cetesb) afirmou ainda³⁴:

“[...] O aspecto ambiental era praticamente desconhecido ou ignorado quando da análise de investimentos no município [décadas de 50 a 70]. O perfil topográfico, as características meteorológicas e a concentração de indústrias de alto potencial poluidor do ar, da água e do solo produziram um rápido processo de deterioração ambiental” ³⁴.

Na década de 1960, Cubatão contava com diversas indústrias, sendo uma refinaria, uma siderúrgica e sete indústrias de fertilizantes e nove de produtos químicos, construídas de forma indevida e invasiva ao meio ambiente. A poluição da cidade gerava a arrecadação de bilhões de reais ao ano, representando cerca de 2% de toda a exportação do país. Diante desse cenário, as autoridades competentes e os

empresários não estavam preocupados com as consequências ecológicas que essa atitude acarretaria. Nas décadas de 1970 e 1980, a cidade recebeu uma carga excessiva de poluentes de forma diária, cerca de 1.000 toneladas de gás tóxico na atmosfera ³⁵⁻³⁶.

Diante de seus problemas ambientais, a prefeitura de Cubatão promoveu em 1971 o I Seminário sobre Poluição do Ar e das Águas na Baixada Santista, com o intuito de discutir e realizar medidas para o controle da poluição ambiental. Em 1972, com o II Seminário sobre Poluição, algumas medidas foram concretizadas, como estações de medição da poluição ³².

A partir da década de 80, iniciou-se uma força conjunta para redução dos poluentes atmosféricos, onde em 10 anos, reduziu em 92% as fontes de poluição do ar com o controle rígido da Cetesb. No entanto, os poluentes ainda apresentavam efeitos negativos na saúde dos moradores da cidade ³⁶.

Pode-se citar alguns exemplos desses efeitos adversos, como no estudo de Spektor et al ³⁷ que investigou, no verão de 1983 e inverno de 1985, a correlação entre os níveis de MP e problemas respiratórios entre crianças de 6 anos de 16 escolas municipais da região. Como desfecho, as funções pulmonares, volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV₁), taxa de pico de fluxo expiratório (PEFR) e fluxo expiratório forçado 25-75% (FEF₂₅₋₇₅) apresentaram significância negativa com a exposição a esses poluentes ³⁷.

Na mesma linha de pesquisa, Jasinski et al ³⁸ avaliaram os efeitos dos poluentes atmosféricos e morbidade respiratória de crianças e adolescentes na cidade de Cubatão, entre 1997 e 2004. Um estudo ecológico foi realizado, analisando internações nos hospitais do SUS por doenças respiratórias nesta população, controlando-se para sazonalidade, temperatura e umidade. No grupo de crianças, aumentos de MP₁₀ e O₃ levaram a aumentos nas internações hospitalares de 9,6% e 2,4%, respectivamente. Os efeitos sobre os adolescentes foram verificados apenas para a exposição aguda ao O₃ ³⁸.

Outro estudo semelhante foi analisado por Nardocci et al ³⁹ para avaliar que o impacto da poluição do ar (MP₁₀; SO₂ e O₃) nas internações por doenças respiratórias e cardiovasculares em residentes menores de 5 anos e maiores de 39 anos, no período

de 2000 a 2008. Para cada incremento de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ de MP_{10} , encontrou-se um aumento de internações de 4,2%, 5,7% e 2,3% para o total das doenças respiratórias, doenças respiratórias em menores de 5 anos e DCVs em maiores de 39 anos, respectivamente. O SO_2 apresentou relação com as DCVs em maiores de 39 anos de 3,5%, e o O_3 com as DCVs em maiores de 39 anos de 2,8% e doenças respiratórias em menores de 5 anos de 3,9%³⁹.

3.1.5 Principais poluentes atmosféricos

A poluição atmosférica é resultante da combinação de MP e gases que são emitidos para a atmosfera principalmente por indústrias, veículos automotivos, termoelétricas, queima de biomassa e de combustíveis fósseis¹³. Assim, nos centros urbanos alguns poluentes como: SO_2 , NO_2 , MP, CO, O_3 , fumaça e partículas totais em suspensão (PTS)^{13, 20} são predominantes.

Na tabela 1, são descritos as características e fontes principais desses poluentes.

Tabela 1. Características e fontes principais dos poluentes encontrados nos centros urbanos.

| Poluentes | Características | Fontes principais |
|---------------------------|--|---|
| $\text{MP}_{2,5}$ | Partículas de material sólido ou líquido suspensas no ar, na forma de poeira, neblina, aerossol, fumaça, fuligem, etc., que podem permanecer no ar e percorrer longas distâncias. Faixa de tamanho $\leq 2,5$ micras. | Processos de combustão (industrial, veículos automotores), aerossol secundário (formado na atmosfera) como sulfato e nitrato, entre outros. |
| MP_{10} / Fumaça | Partículas de material sólido ou líquido que ficam suspensas no ar, na forma de poeira, neblina, aerossol, fumaça, fuligem, etc. Faixa de tamanho ≤ 10 micras. | Processos de combustão (indústria e veículos automotores), poeira, aerossol secundário (formado na atmosfera). |
| PTS | Partículas de material sólido ou líquido que ficam suspensas no ar, na forma de poeira, neblina, aerossol, fumaça, fuligem, etc. Faixa de tamanho ≤ 50 micras. | Processos industriais, veículos motorizados (exaustão), poeira de rua ressuspensa, queima de biomassa. Fontes naturais: pólen, aerossol marinho e solo. |
| SO_2 | Gás incolor, com forte odor, semelhante ao gás produzido na queima de palitos de fósforos. Pode ser transformado a SO_3 , que na presença de vapor de água, passa rapidamente a H_2SO_4 . É um importante precursor dos sulfatos, um dos principais componentes das partículas inaláveis. | Processos que utilizam queima de óleo combustível, refinaria de petróleo, veículos a diesel, produção de polpa e papel, fertilizantes. |
| NO_2 | Gás marrom avermelhado, com odor forte e muito irritante. Pode levar à formação de ácido | Processos de combustão envolvendo veículos automotores, processos |

| | | |
|----------------|--|--|
| | nítrico, nitratos (o qual contribui para o aumento das partículas inaláveis na atmosfera) e compostos orgânicos tóxicos. | industriais, usinas térmicas que utilizam óleo ou gás, incinerações. |
| CO | Gás incolor, inodoro e insípido. | Combustão incompleta em veículos automotores. |
| O ₃ | Gás incolor, inodoro nas concentrações ambientais e o principal componente da névoa fotoquímica. | Não é emitido diretamente para a atmosfera. É produzido fotoquimicamente pela radiação solar sobre os óxidos de nitrogênio e compostos orgânicos voláteis. |

Nota: MP_{2,5} – material particulado com diâmetro <2,5 µm; MP₁₀- material particulado com diâmetro <10 µm; PTS- Partículas Totais em Suspensão; SO₂- dióxido de enxofre; NO₂- dióxido de nitrogênio; CO- Monóxido de Carbono; O₃- ozônio. Fonte - CETESB, 2017 ⁴⁰.

Como forma preventiva, foram criadas normas regulatórias para estabelecer critérios em relação aos padrões referenciais de qualidade do ar visando o bem-estar da população. No Brasil, esses padrões foram estabelecidos pelo Decreto Estadual nº 59.113 de 23/04/2013 (tabela 2) ⁴¹, de âmbito estadual e pela Resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) nº 3/1990 ²⁰, de âmbito nacional.

O Decreto Estadual nº 59.113 de 23/04/2013, estabelece normas para a qualidade do ar no Estado de São Paulo, baseando-se nas diretrizes estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), através dos seguintes critérios ⁴¹:

- Metas Intermediárias (MI) - valores temporários a serem cumpridos em etapas, visando a redução das emissões de fontes fixas e móveis; etapa 1 (MI1) valores de poluentes a serem cumpridos a partir da publicação do decreto; etapa 2 (MI2) valores de concentração de poluentes subsequentes à MI1, que entrará em vigor após avaliações realizadas na Etapa 1; etapa 3 (MI3) valores de concentração de poluentes que devem ser respeitados nos anos subsequentes à MI2, sendo que o seu prazo de duração será definido pelo Conselho Estadual do Meio Ambiente (CONSEMA) ⁴¹;
- Padrões Finais (PF) - Padrões determinados pelo melhor conhecimento científico para que a saúde da população seja preservada ao máximo em relação aos danos causados pela poluição atmosférica ⁴¹.

Tabela 2. Padrões referenciais de qualidade do ar no estado de São Paulo.

| Poluentes | Tempo de Amostragem | MI 1 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | MI 2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | MI 3 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | PF ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) |
|-------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| MP ₁₀ | 24 horas | 120 | 100 | 75 | 50 |
| | MAA ¹ | 40 | 35 | 30 | 20 |
| MP _{2,5} | 24 horas | 60 | 50 | 37 | 25 |
| | MAA ¹ | 20 | 17 | 15 | 10 |
| PTS | 24 horas | - | - | - | 240 |
| | MGA ² | - | - | - | 80 |
| SO ₂ | 24 horas | 60 | 40 | 30 | 20 |
| | MAA ¹ | 40 | 30 | 20 | - |
| NO ₂ | 1 hora | 260 | 240 | 220 | 200 |
| | MAA ¹ | 60 | 50 | 45 | 40 |
| Fumaça | 24 horas | 120 | 100 | 75 | 50 |
| | MAA ¹ | 40 | 35 | 30 | 20 |
| CO | 8 horas | - | - | - | 9 ppm |
| O ₃ | 8 horas | 140 | 130 | 120 | 100 |

Nota: ¹ - Média aritmética anual; ² - Média geométrica anual; padrões vigentes em negrito/ itálico. MP₁₀- material particulado com diâmetro <10 μm ; MP_{2,5} – material particulado com diâmetro <2,5 μm ; PTS- Partículas Totais em Suspensão; SO₂- dióxido de enxofre; NO₂- dióxido de nitrogênio; CO- Monóxido de Carbono; O₃- ozônio. Fonte - Assembléia Legislativa do Estado SP, 2013 ⁴¹.

A Resolução Conama nº 03 de 28/06/1990 estabelece os padrões nacionais de qualidade do ar (tabela 3). Esses padrões são divididos em primários e secundários. Os padrões primários são entendidos como níveis máximos toleráveis de concentração de poluentes atmosféricos, constituindo-se em metas de curto e médio prazo, caso ultrapasse, a saúde da população pode ser afetada. Os padrões secundários são entendidos como níveis desejados de poluentes, constituindo-se em meta de longo prazo, ou seja, são níveis de poluentes atmosféricos abaixo das quais se prevê o mínimo efeito adverso sobre o bem-estar da população, fauna e à flora, aos materiais e ao meio ambiente em geral ²⁰.

Tabela 3. Padrões nacionais de qualidade do ar.

| Poluentes | Tempo de Amostragem | Padrão Primário ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | Padrão Secundário ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) |
|-----------------|-----------------------|--|--|
| MP | 24 horas ¹ | 150 | 150 |
| | MAA ³ | 60 | 50 |
| PTS | 24 horas ¹ | 240 | 150 |
| | MGA ³ | 80 | 60 |
| SO ₂ | 24 horas ¹ | 365 | 100 |
| | MAA ³ | 80 | 40 |
| NO ₂ | 1 hora | 320 | 190 |
| | MAA ³ | 100 | 100 |
| Fumaça | 24 horas ¹ | 150 | 100 |
| | MAA ³ | 60 | 40 |
| CO | 1 hora ¹ | 40.000 | 40.000 |

| | | | |
|----------------|----------------------|--------|--------|
| | | 35 ppm | 35 ppm |
| | 8 horas ¹ | 10.000 | 10.000 |
| | | 9 ppm | 9 ppm |
| O ₃ | 1 hora ¹ | 160 | 160 |

Nota: ¹ - Não deve ser excedido mais que uma vez ao ano; ² - Média aritmética anual; ³ - Média geométrica anual. MP- material particulado; PTS- Partículas Totais em Suspensão; SO₂- dióxido de enxofre; NO₂- dióxido de nitrogênio; CO- Monóxido de Carbono; O₃- ozônio. Fonte - Conama, 1990 ²⁰.

Internacionalmente, a Agência de Proteção Ambiental (EPA) dos Estados Unidos da América estabeleceu padrões nacionais de qualidade do ar para poluentes considerados prejudiciais à saúde pública e ao meio ambiente através do projeto “*The Clean Air Act*”. Esse projeto identifica dois tipos de padrões de qualidade do ar: padrões primários, fornecem proteção à saúde pública, incluindo a proteção da saúde de populações "sensíveis", como asmáticos, crianças e idosos; e os padrões secundários, fornecem proteção ao bem-estar público, incluindo proteção contra a diminuição da visibilidade e danos a animais, plantações, vegetação e construções (tabela 4) ⁴².

Tabela 4. Padrões nacionais de qualidade do ar conforme estabelecido pela Agência de Proteção Ambiental dos EUA.

| Poluentes | Característica | Tempo de Amostragem | Nível | | Observação |
|-------------------|-----------------------|---------------------|-------------------|------|---|
| | | | µg/m ³ | ppm | |
| MP _{2,5} | Primário | 1 ano | 12 | - | Média anual, média de 3 anos |
| | Secundário | 1 ano | 15 | - | Média anual, média de 3 anos |
| | Primário e secundário | 24 horas | 35 | - | Percentil 98, com média de 3 anos |
| MP ₁₀ | Primário e secundário | 24 horas | 150 | - | Não deve ser excedido mais de uma vez por ano, em média ao longo de 3 anos |
| O ₃ | Primário e secundário | 8 horas | - | 0.07 | A quarta maior concentração máxima anual de 8 horas, com média de 3 anos |
| SO ₂ | Primário | 1 hora | - | 75 | 99º percentil de concentrações máximas diárias de 1 hora, em média ao longo de 3 anos |
| | Secundário | 3 horas | - | 0.5 | |
| NO ₂ | Primário | 1 hora | - | 100 | 98º percentil de concentrações máximas diárias de 1 hora, em média ao longo de 3 anos |
| | Primário e secundário | 1 ano | - | 53 | Média anual |
| CO | Primário | 1 hora | - | 35 | Não deve ser excedido mais de uma vez por ano |
| | | 8 horas | - | 9 | |

Nota: MP₁₀- material particulado com diâmetro <10 µm; MP_{2,5} – material particulado com diâmetro <2,5 µm; SO₂- dióxido de enxofre; NO₂- dióxido de nitrogênio; CO- Monóxido de Carbono; O₃- ozônio. Fonte - EPA, 2019 ⁴².

3.1.6 Poluição atmosférica e seus efeitos na saúde humana

A literatura tem mostrado, com resultados cada vez mais significativos, morbidade e mortalidade associados aos poluentes do ar. Manifestações como risco aumentado de desenvolver pré-eclâmpsia e hipertensão arterial durante a gravidez ⁴³; parto prematuro, especialmente entre mulheres com diabetes ⁴⁴; alterações no tamanho e peso do bebê ao nascimento ⁴⁵; elevado risco de mortalidade por todas as causas de câncer ⁴⁶; aumento da incidência e / ou gravidade de doença respiratórias, como a asma e DPOC ¹³; acidente vascular cerebral (AVC) cardioembólico ⁴⁷, trombose, disfunção vascular, aterosclerose, IM e distúrbios no controle autonômico cardíaco ⁴⁸.

Como citado, as principais manifestações estão relacionadas com o sistema respiratório e cardiovascular, repercutindo no aumento do uso de medicamentos, de consultas em pronto-socorro, internações hospitalares e limitação funcional ⁴⁹. Além disso, investigações epidemiológicas têm mostrado que a ocorrência dessas doenças tem prevalência nas áreas urbanas em comparação com as comunidades rurais, ou seja, os poluentes associados ao tráfego podem contribuir para o desenvolvimento dessas doenças ⁵⁰.

Desta maneira, o MP inalável, com dimensão inferior a 10 µm e 2,5 µm, é apontado como um dos poluentes mais prejudiciais à saúde humana ⁴⁹. A mortalidade e as hospitalizações aumentam com um aumento da concentração de partículas e poluentes gasosos ⁵¹.

Vale destacar, que tanto um período curto como longo a exposição à poluição do ar podem contribuir para esses efeitos adversos. A exposição por período curto (poucas horas ou dias) pode funcionar como um gatilho para a morbimortalidade respiratória (exacerbação de asma e DPOC, internação e óbito) e morbimortalidade cardiovascular (IM, insuficiência cardíaca e doença isquêmica cerebral). Porém, a exposição por um período longo tem efeito mais expressivo do que a exposição por período curto, com maior risco de incidência e óbitos por doenças cardiorrespiratórias, incluindo câncer de pulmão, DPOC, asma e doença coronariana ⁵².

A população mais susceptível a esses danos são os idosos, pacientes com doença pré-existente do sistema respiratório (asma e DPOC) e circulatório (arritmias,

hipertensão e doenças isquêmicas do coração), indivíduos obesos e mulheres ¹⁴. As crianças também fazem parte desse grupo, devido seus mecanismos de defesa ainda em evolução, além de inalarem uma maior quantidade de volume de ar por peso corporal do que os adultos ⁵³.

No estudo de Gouveia et al ⁵⁴ foi analisado a associação entre hospitalizações por causas respiratórias e cardiovasculares em crianças e idosos em relação aos níveis diários de poluentes como MP₁₀, CO, SO₂, NO₂ e O₃ no município de São Paulo; e observou-se que todos os poluentes, com exceção do O₃, apresentaram associação significativa com as internações por doenças respiratórias e cardiovasculares. Um aumento de 10µg/m³ no nível de MP acarreta um aumento de 4,6% nas internações por asma em crianças, de 4,3% por DPOC em idosos e de 1,5% por doença isquêmica do coração também em idosos ⁵⁴.

3.1.7 Poluição atmosférica e doenças cardiovasculares

A poluição atmosférica tem sido frequentemente associada ao aumento da morbidade e mortalidade por DCVs em todo o mundo, principalmente com a exposição por partículas finas (MP_{2,5}) ⁵⁵.

De acordo com a OMS cerca de 7 milhões de pessoas morreram, 1 em cada 8 do total de mortes globais, como resultado da exposição a poluição atmosférica. Os mais atingidos são os países de renda baixa e média, como as regiões do sudeste da Ásia e locais do Pacífico Ocidental. Em 2012, essas regiões apresentaram um número elevado de mortes, com um total de 3,3 milhões de mortes associadas com ambientes internos e 2,6 milhões com ambientes externos. Desta maneira, a poluição atmosférica é considerada um dos maiores riscos a saúde humana no mundo ⁵⁶.

Em um grande estudo de coorte com cerca de 120.000 indivíduos, entre 55 a 69 anos de idade e ambos os sexos, foram acompanhados entre os anos de 1987 a 1996 para averiguar a mortalidade, e do final de 1986 até 1997 para a incidência de câncer de pulmão em relação a exposição a longo prazo à poluição atmosférica (fumaça preta, NO₂, óxido nítrico - NO, SO₂ e MP_{2,5}) em países baixos. Foi observado que concentrações de fumaça negra, NO₂ e MP_{2,5} foram associadas com aumento da

mortalidade por doenças circulatórias, respiratórias, e outras causas de morte, principalmente entre indivíduos mais idosos, com baixos níveis educacionais e baixa ingestão de frutas. A correlação de poluição atmosférica com mortalidade cardiovascular permaneceu após o ajuste para o ruído do tráfego. Somente os níveis de ruído do tráfego acima de 65 dB foram associados com a mortalidade cardiovascular. Os resultados desse estudo mais uma vez evidenciam que a exposição a longo prazo a poluição do ar está associada com aumento da mortalidade cardiovascular ⁵⁵.

Um estudo realizado em Nova York, observou que a incidência de IM, assim como outras doenças cardíacas, eram 20% e 15% maior nas populações residentes nas áreas contaminadas quando comparadas com populações residentes em áreas não contaminadas, após ajuste para idade, sexo, raça, renda e cobertura de seguro de saúde ⁵⁷.

O mecanismo fisiopatológico das DCV quando o indivíduo está exposto ao MP, principalmente aqueles com diâmetros menores como o MP_{2,5}, envolve uma série de alterações que englobam inflamação, coagulação e ritmo cardíaco, interferindo na saúde humana ⁵⁸⁻⁵⁹.

Nessa perspectiva, diversos estudos tentam explicar esse mecanismo fisiopatológico, visualizado na figura 1, que leva a associação entre a poluição atmosférica e o aumento de doenças e óbitos ⁶⁰⁻⁶³.

Após a inalação e deposição do MP no epitélio pulmonar, ocorre um aumento da presença de radicais livres, que não foram neutralizados pelas defesas antioxidantes do organismo, iniciando-se uma resposta inflamatória local com a liberação de células e mediadores inflamatórios que atingem a circulação sistêmica, danificando as células epiteliais e ganhando o interstício. Além disso, uma pequena parcela das partículas, aquelas de menor tamanho conseguem, transportar-se para a circulação sistêmica diretamente, resultando assim, em várias modificações cardiovasculares ^{14, 61}.

Os efeitos adversos podem ser explicados pelas seguintes hipóteses: 1) desenvolvimento de placas de ateroma e sua desestabilização provocada pela resposta inflamatória pulmonar; 2) alteração no estado de coagulação ou de trombogênese favorecendo o desequilíbrio fibrinolítico por intermédio da resposta inflamatória

pulmonar; 3) efeitos diretos sobre o endotélio, placas, sistema de coagulação e SNA do coração devido a liberação dos componentes solúveis das partículas na circulação ⁶⁰.

As partículas ao entrarem na circulação sanguínea podem causar também elevação da PA devido modificações no endotélio arterial. Esse fato pode ser explicado pelo desequilíbrio no SNA, que gera uma elevação da atividade simpática e depressão da atividade parassimpática, e a liberação de células inflamatórias como as citocinas ⁶².

Os efeitos no sistema cardiovascular provavelmente não são produzidos por um único mediador ou mecanismo, e considera-se que esses efeitos sejam produtos das características físico-químicas das partículas inaladas. Os mediadores de toxicidade do sistema cardiopulmonar incluem, como já mencionado, ineficiência do SNA, efeitos sistêmicos diretos por partículas translocadas e a liberação de mediadores derivados do pulmão na circulação (figura 1) ⁶³.

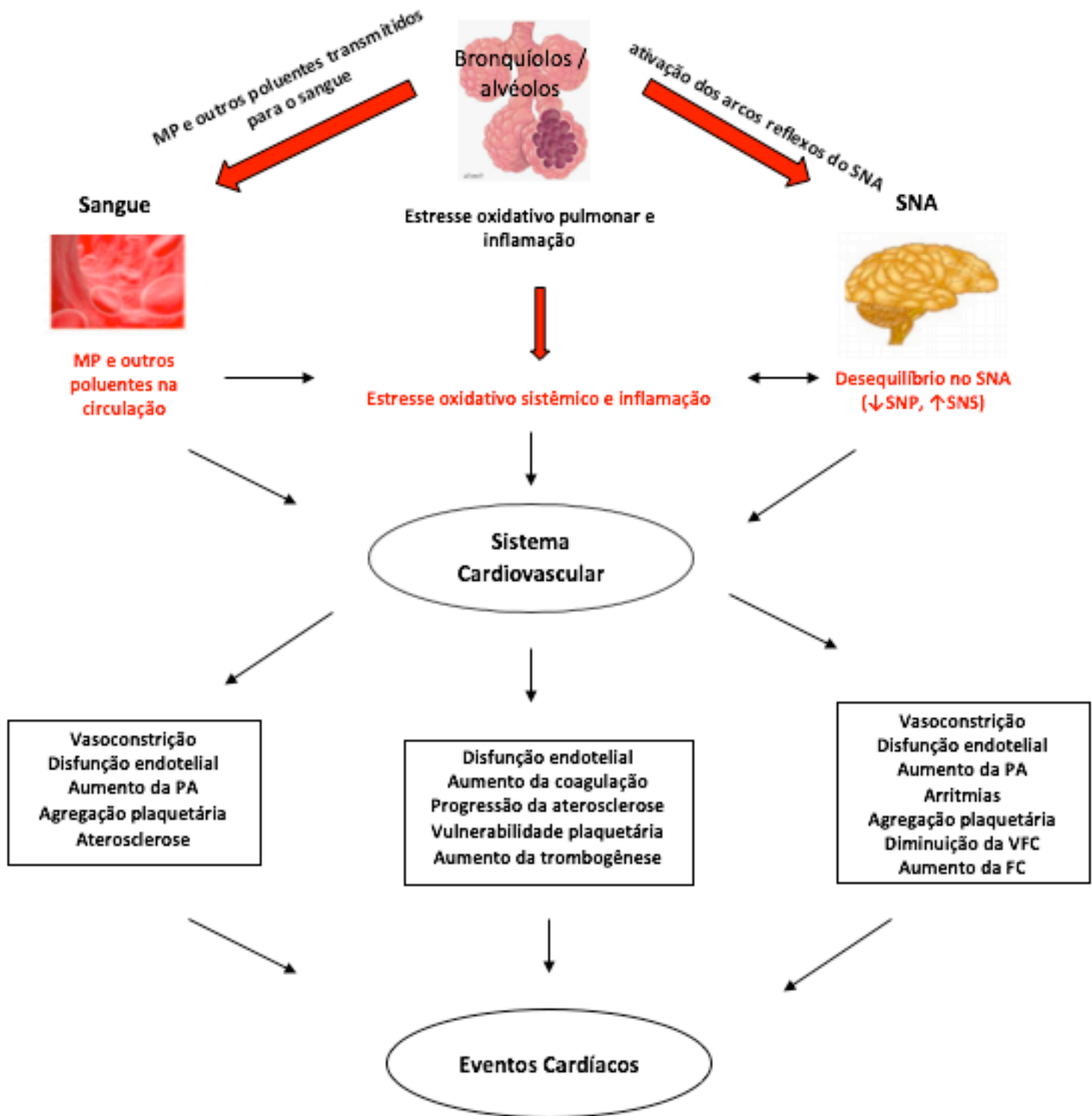


Figura 1 - Mecanismo fisiopatológico do material particulado no sistema cardiovascular. MP – material particulado, SNA – sistema nervoso autônomo, PA – pressão arterial, FC – frequência cardíaca. Fonte: (adaptação Brook et al, 2010) ¹⁴.

3.2 Modulação autonômica da frequência cardíaca

3.2.1 Sistema nervoso autônomo

O Sistema Nervoso (SN) é dividido em somático e visceral, com vias tanto aferentes como eferentes. A via eferente transmite o impulso nervoso dos centros nervosos até as vísceras, e o sistema responsável por esta ação é o SNA. Esse sistema é considerado involuntário, encarregado pela atividade da maioria dos tecidos e sistemas orgânicos do corpo como musculatura lisa, músculo cardíaco, e várias glândulas endócrinas e exócrinas. A regulação da PA, respostas gastrointestinais à comida, contração da bexiga urinária, foco dos olhos e termorregulação são apenas alguns exemplos de funções reguladas por ele ⁶⁴⁻⁶⁶.

Didaticamente, o SNA é dividido em sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático (SNP) (Figura 2). De modo geral, em ambos os sistemas (SNS, SNP) há presença de gânglios autonômicos, tanto pré-ganglionar como pós-ganglionar. Os neurônios pré-ganglionares fazem sinapse com os neurônios pós-ganglionares, que então controlam o órgão-alvo ⁶⁵.

No SNS, os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares localizam-se na porção tóraco-lombar da medula espinhal. São eles: gânglios paravertebrais, aqueles que se distribuem ao longo da coluna vertebral, e gânglios pré-vertebrais, denominados gânglios celíaco e hipogástrico, e então prosseguem para inervar o órgão efector. As fibras nervosas pré-ganglionares são colinérgicas e liberam acetilcolina como neurotransmissor. Os neurônios pós-ganglionares possuem fibras adrenérgicas e tem como neurotransmissor a noradrenalina, em sua maioria ⁶⁴⁻⁶⁵.

No SNP, as fibras nervosas pré-ganglionares situam-se no tronco encefálico e na medula sacral (nos segmentos de S2 a S4), com axônios mais longos quando comparados aos do SNS e, os axônios pós-ganglionares apresentam-se, mais curtos. E estão situados muito próximo ou no próprio órgão efetuator. Neste sistema, tanto as fibras nervosas pré e pós-ganglionares são colinérgicas, ou seja, o neurotransmissor é a acetilcolina ⁶⁴⁻⁶⁵.

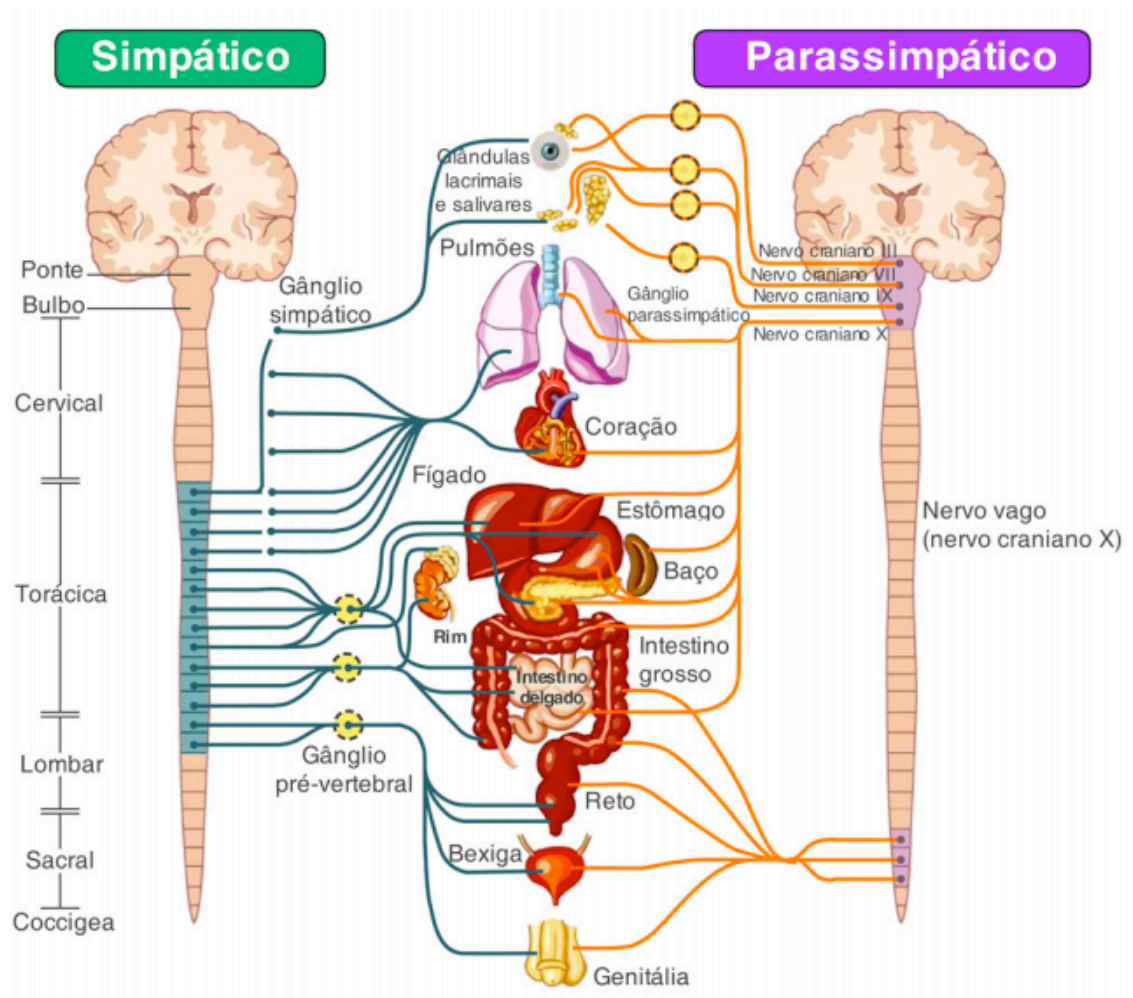


Figura 2. Inervação do sistema nervoso simpático e parassimpático. Fonte: (Moyes e Schulte, 2010) ⁶⁷.

O SNS tem como função controlar as respostas de "luta e fuga", ou seja, preparar o corpo para atividades físicas extenuantes. Por outro lado, o SNP controla as funções básicas do corpo, como as de "descanso e digestão" ⁶⁴. Normalmente, esses dois sistemas trabalham em equilíbrio dinâmico, fornecendo algum grau de atividade para um determinado tecido em todos os momentos, contribuindo assim para a homeostase ^{64, 67}. Outra característica considerável é que muitos tecidos corporais são inervados por ambos os sistemas, pois normalmente os mesmos possuem efeitos opostos em um dado tecido, aumentando a atividade de um sistema enquanto simultaneamente diminui a atividade do outro, com atuação rápida e precisa da função de um tecido ⁶⁴.

Assim, um importante indicador do estado de saúde dos sistemas é a capacidade que possuem de responder e ajustar o equilíbrio autonômico relativo ao estado apropriado para o contexto em que a pessoa está envolvida em um dado momento⁶⁸. Por outro lado, alterações autonômicas em um dos ramos do SNA podem levar a uma diminuição da dinamicidade dos sistemas, indicando uma condição patológica⁶⁹.

3.2.2 Sistema nervoso autônomo e sistema cardiovascular

A atividade cardíaca pode ser modificada através da influência do SN central (SNC), embora seus próprios sistemas intrínsecos permitam continuar suas atividades sem nenhuma influência nervosa. O SN é conectado ao coração através do SNA, tanto pelo ramo simpático e como o parassimpático⁶⁵.

As fibras simpáticas agem diretamente no nodo sinusal e estão presentes em todas as estruturas do coração como nodo sinusal, nodo atrioventricular, septos, feixe de His, fibras de Purkinje, músculo atrial e ventricular. Em contrapartida, as fibras parassimpáticas situam-se apenas nos nodos sinusal e atrioventricular, átrio e uma pequena quantidade nos ventrículos, sendo enervado quase que exclusivamente pelo nervo vago⁷⁰⁻⁷¹.

Como explicado anteriormente, o neurônio pós-ganglionar do SNS possui principalmente a noradrenalina como neurotransmissor, e são denominados neurônios adrenérgicos. Desta maneira, são responsáveis pelo aumento da frequência e contratilidade cardíaca, e relaxamento do ventrículo esquerdo durante a diástole, acarretando na elevação do débito cardíaco^{65, 71}.

As fibras nervosas pré-ganglionares parassimpáticas são colinérgicas, ou seja, liberam acetilcolina, geralmente com efeitos antagônicos aos neurônios adrenérgicos como bradicardia, diminuição da contratilidade e débito cardíaco^{65, 71}.

Em suma, os efeitos do SNP indicam uma diminuição em todas as atividades do coração, geralmente presente durante o período de repouso para a preservação dos recursos do coração. Já os efeitos do SNS traduzem um aumento da atividade

cardíaca, encontrada em situações de estresse, de doença e/ou outras condições que exigem um rápido fluxo sanguíneo através do sistema circulatório ⁶⁵.

O SNA também atua no sistema vascular, controlando a PA, através dos barorreceptores, que são sensores importantes para as mudanças rápidas da pressão, localizados nas paredes do arco aórtico e no seio carotídeo ⁷².

Uma diminuição na PA é detectada pelos barorreceptores, através de uma inibição parassimpática e uma ativação simpática com a ampliação da frequência e da força de contração cardíaca, além do aumento da vasoconstrição dos vasos sanguíneos. Essa ação mútua entre os dois sistemas, simpático e parassimpático, produz elevação da PA, retornando-a para valores basais ⁷²⁻⁷³.

Quando os barorreceptores identificam um aumento da PA, o SNC transmite ao nodo sinusal através das vias eferentes do SNP, há a redução da FC. Ao mesmo tempo, ocorre uma inibição do SNS, diminuindo a contratilidade cardíaca e a constrição nos vasos sanguíneos, reduzindo a PA ⁷².

Assim, as ações conjuntas desses dois sistemas são essenciais para a manutenção da homeostase do sistema cardiovascular ⁶⁵.

3.2.3 Variabilidade da frequência cardíaca

A VFC é considerada uma ferramenta que descreve as oscilações nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R), relacionados às influências do SNA sobre o nódulo sinusal tanto em repouso quanto em exercício, e de fácil execução ^{15, 69, 74-75}.

Desta maneira, mudanças nos padrões da VFC podem indicar, de forma sensível e supostamente antecipada, comprometimentos na saúde conforme relatos na literatura. Alta VFC é um sinal de maior atividade do SNP e menor atividade do SNS, o que significa uma boa adaptação do organismo, qualificando um indivíduo saudável, com mecanismos autonômicos eficientes. O inverso (baixa VFC, maior atividade do SNS e menor atividade do SNP) é um indicativo de adaptação anormal e insuficiente do SNA, o que pode revelar a presença de mau funcionamento fisiológico no indivíduo ^{15,}

Prévios estudos demonstraram esta relação entre a redução da VFC e o comprometimento na saúde. A VFC mostrou-se ser um forte fator de risco de morte em indivíduos pós-infarto do miocárdio ⁷⁶, para progressão da aterosclerose coronariana ⁷⁷, além de medidas de inflamação em indivíduos sem cardiopatia aparente ⁷⁸. O mesmo foi visto em alguns estudos entre a VFC e poluição atmosférica tanto em indivíduos sem comorbidades ⁷⁸ ou com doenças pré existentes ⁸⁰⁻⁸¹.

Na maioria dos indivíduos saudáveis, o intervalo entre os batimentos cardíacos oscila mesmo durante o repouso e em condições controladas, como visto na figura 3. Essas variações ocorrem, em grande parte, devido à respiração e a atividade simpática, e são quase abolidas pelo bloqueio simultâneo parassimpático e simpático. Alguns fatores podem influenciar a VFC como os ambientais, o nível de atividade física, o estresse emocional, horário das refeições, conversa versus silêncio, sono, qualidade do sono e duração da gravação ⁸².

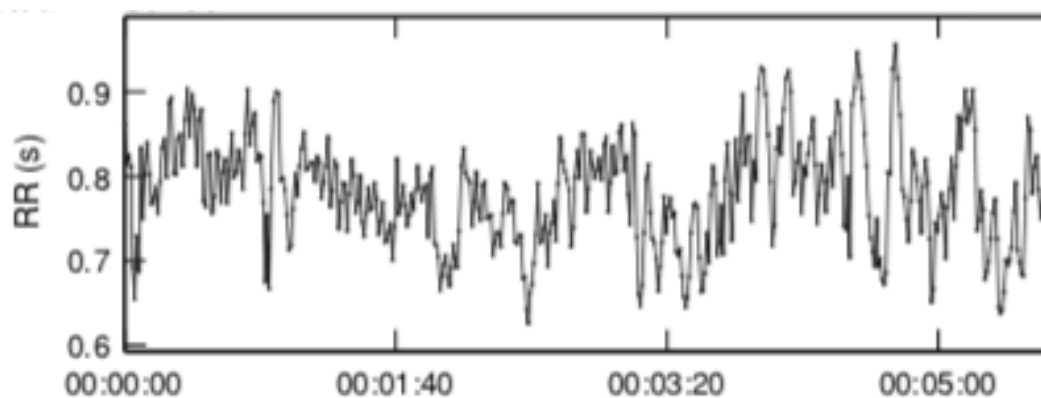


Figura 3. Registro da VFC de um dos participantes do estudo. Fonte: Arquivo próprio.

Diferentes dispositivos de mensuração são utilizados na coleta da VFC, como o eletrocardiograma (ECG) e o cardiofrequencímetro ¹⁵. O ECG é uma ferramenta amplamente utilizada, entretanto apresenta um alto custo para seu manuseio e dificuldades para à aplicabilidade em ambientes externos. Os desenvolvimentos tecnológicos, surgem com o cardiofrequencímetro, resultando na diminuição de custos de gravação e análise, facilitando sua aplicação ⁸³. Os modelos da marca Polar

apresentaram boa acurácia nos registros comparados aos do ECG, sendo apreciado como bons instrumentos para análise e coleta da VFC ^{16, 84}.

Na análise da VFC, tem-se processado desde simples cálculos matemáticos até complexos parâmetros não lineares ⁸². Na presente tese, foram utilizados índices no domínio do tempo e da frequência pelos métodos lineares, além da análise simbólica e Entropia de Shannon como métodos não lineares.

3.2.4 Métodos lineares

Os métodos lineares podem ser divididos em domínio do tempo, realizada por meio de índices estatísticos e geométricos, e domínio da frequência ¹⁵.

Os métodos do domínio de tempo usam técnicas matematicamente simples para mensurar a variabilidade presente nos intervalos R-R. Estes por intermédio de análises com registros de tempo da FC superiores a 10 minutos são realizados através de cálculos de sua média e das variações do desvio padrão da FC ao longo do tempo ⁷⁴.

O índice RMSSD é definido como raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, ou seja, o desvio-padrão das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo, onde reflete predominantemente a modulação cardíaca vagal. O índice Pnn50 é um marcador sensível da modulação do SNP, definido como a porcentagem das diferenças sucessivas do intervalo RR cujo valor absoluto excede 50ms ^{15, 85}.

O SDNN representa o desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais; o SDANN é calculado através do desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo; e o SDNNi é representado pela média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos. Todos são expressos em ms e refletem a participação de ambos os ramos, SNS e SNP ¹⁵.

A análise da VFC no domínio tempo pode também ser efetuada utilizando os seguintes métodos geométricos: índice triangular (RRtri), interpolação triangular de histograma de intervalos NN (TINN) e plot de Poincaré ^{15, 86-87}.

O RRtri e o TINN são calculados a partir da construção de um histograma de intervalos RR normais, no eixo horizontal (eixo x) é visualizado o comprimento dos

intervalos RR, e no eixo vertical (eixo y), quantas vezes ocorreu. A união dos pontos das colunas do histograma forma uma figura semelhante a um triângulo onde a largura da base deste triângulo expressa a variabilidade dos intervalos RR, no qual o índice de VFC pode ser facilmente calculado a partir de regras geométricas simples, levando-se em conta a área e a altura do triângulo ^{15, 88}.

O plot de Poincaré é uma representação gráfica baseada nas mudanças da modulação simpática ou parassimpática da FC sobre os intervalos subsequentes, onde cada intervalo RR é representado como uma função de RR ($i-T$), onde i é o intervalo e T é um atraso pré-definido usado para um sinal RR. Sua análise pode ser também feita de forma quantitativa através do cálculo dos desvios-padrão das distâncias dos intervalos RR chamados de SD1 (desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento em curto prazo), SD2 (desvio-padrão a longo prazo dos intervalos RR contínuos) e a relação SD1/SD2 ^{15, 74}. Além disso, esse método é considerado por alguns autores como um método não linear ⁸⁹.

Outro método linear é o domínio da frequência, que utilizam a análise espectral que permite decompor a variação da FC em um determinado tempo em seus componentes oscilatórios fundamentais, ou seja, a série temporal é decomposta em diferentes componentes de frequência ⁷⁴. Em condições de repouso, a densidade de potência espectral é a mais utilizada através de alguns componentes. Componente espectral de alta frequência (High Frequency - HF), que tem a faixa de variação entre 0,15 a 0,4 Hertz, e corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração. O componente de baixa frequência (Low Frequency - LF), com faixa entre 0,04 a 0,15 Hertz, e é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração ^{15, 74, 84}.

Componentes de muito baixa frequência (Very Low Frequency - VLF), que é um índice com pouca fundamentação teórica estabelecida entre 0,0033 e 0,04 Hz ⁶⁸, e ultrabaixa frequência (Ultra Low Frequency - ULF), que é um índice abaixo de 0,0033 Hz, com oscilações decorrentes do ciclo circadiano e ação lenta durante processos regulatórios do corpo como por exemplo, a temperatura corporal ⁶⁸. E a razão entre estes componentes LF/HF, que reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço

simpato/vagal sobre o coração, e representa o valor relativo de cada componente espectral em relação à potência total ^{15, 74, 84}.

Os índices do domínio da frequência podem ser expressados em valores absolutos (ms^2), mas também em unidade normalizadas (nu) que são valores sem o efeito das alterações do componente VLF ^{15, 74}.

3.2.4.1 Métodos não lineares

Segundo a literatura, os métodos não lineares refletem mais adequadamente as alterações na modulação autonômica dos sistemas biológicos, pois existem evidências que os mecanismos envolvidos na regulação cardiovascular provavelmente interagem entre si de modo não linear ¹⁵. Desta forma, fornecem informações adicionais sobre a dinâmica da VFC, além de possibilitar melhor entendimento sobre os sistemas complexos do corpo humano, tanto em situações patológicas quanto de saúde ⁹⁰.

Entre os métodos não lineares, temos a análise simbólica descrita por Porta et al. ⁹¹, que é mais utilizada pelo fato do sistema regulador cardiovascular apresentar um comportamento atípico e que, desta maneira, não pode ser encontrada pelos métodos lineares ⁹¹. Este tipo de análise não linear avalia os padrões de curta duração durante os intervalos R-R, e é adequada para estudar as instabilidades da VFC que antecedem as alterações autonômicas cardíacas ¹⁶.

A análise simbólica consiste em transformações dos batimentos cardíacos em séries simbólicas por intermédio de padrões onde três batimentos consecutivos geram um símbolo alfabético numérico e os classifica em três categorias: não variáveis, variáveis e muito variáveis ⁹².

Após a transformação, os símbolos são classificados em 4 padrões diferentes ¹⁶. Porta et al. ⁹¹, classificou os intervalos em 6 níveis (0 a 5) e agrupou-os em sequências de 3 símbolos (tríades). Essas tríades são classificadas em 4 famílias: a) 0V– padrão sem variação (3 símbolos iguais), que indica associação a modulação simpática; b) 1V – padrão com uma variação (2 símbolos iguais e um subsequente diferente), que indica a ausência de associação a modulação simpática e parassimpática; c) 2LV – padrão com duas variações iguais (3 símbolos diferem e formam rampas ascendentes ou

descentes) e 2ULV, padrão com duas variações diferentes (3 símbolos também diferem porém formam picos ou vales) representando a modulação parassimpática. A figura 4 ilustra as etapas da análise simbólica ⁹¹.

O padrão sem variações (0V) está relacionado com a modulação simpática e com ondas de baixa frequência (LF) da análise linear do domínio da frequência da VFC, já os padrões com duas variações representam a modulação parassimpática e estão relacionadas as ondas de alta frequência (HF) das análises do domínio da frequência

92

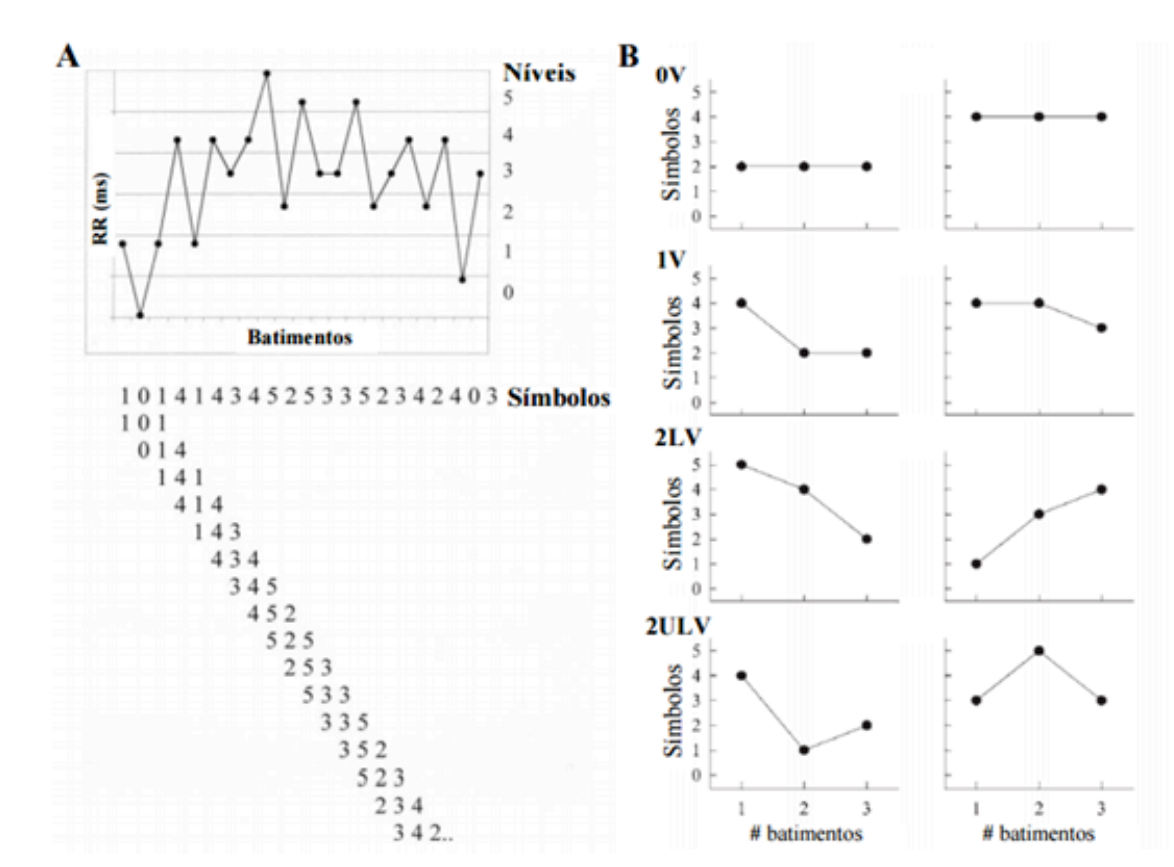


Figura 4. Etapas da análise simbólica. Os gráficos da imagem A mostram as séries R-R divididas em 6 níveis (0 a 5), cada nível representado por um símbolo (números), distribuídos em padrões de 3 símbolos. Gráficos da imagem B representam a classificação dessas tríades. **Fonte: Guzzetti et al.** ⁹³.

Outra variável não linear é a Entropia de Shannon (ES), que representa quantitativamente a complexidade de distribuição dos padrões. A ES foi desenvolvida para quantificar a regularidade das flutuações dos intervalos R-R. Com base no quadro de Shannon, quanto mais alto os valores da ES, maior a complexidade das taxas do

coração, ou seja, mais fisiológicas são as condições e provavelmente mais saudável é o paciente^{91, 94}.

3.3 Poluição atmosférica e variabilidade da frequência cardíaca

Estudos têm demonstrado que a exposição a poluição do ar pode causar efeitos adversos na saúde humana como aumento da mortalidade e da morbidade cardiovascular^{14, 95-97}, incluindo IM⁹⁸⁻⁹⁹, AVC¹⁰⁰ e insuficiência cardíaca¹⁰¹.

Deste modo, a VFC pode ser uma ferramenta útil para o prognóstico de eventos cardíacos¹⁵. Em condições de saúde, indivíduos jovens em repouso apresentam uma predominância da atividade do SNP em relação ao SNS. Por outro lado, em indivíduos que apresentam algum fator de risco cardíaco ou, até mesmo, DCV, podem apresentar um aumento simpático e uma diminuição parassimpática^{88, 102}. Recentes estudos demonstraram que a disfunção do SNA medida pela VFC é considerada um importante mecanismo entre a exposição de curto prazo (exposição de horas ou poucos dias) à exposição à poluição do ar e efeitos agudos da saúde cardíaca^{98, 103-106}.

Assim, tem se investigado a relação entre o SNA por meio da análise da VFC e os efeitos da poluição nessa variável como intuito de um melhor entendimento sobre o assunto^{88, 107}.

Entre os estudos que abordam esta temática com idosos, os resultados mostram uma diminuição parassimpática quando expostos a poluição do ar. Por exemplo, Fan et al¹⁰⁸ monitoraram concentrações de MP_{2,5} e VFC através do ECG (índice SDNN) por 24 h em 1 dia de trabalho em 11 guardas de escola (média de 61 anos). Como resultado, o índice SDNN diminuiu cerca de 18, 21 e 26% ($p < 0,02$) em 15 min, 2 e 4 h após o turno da manhã, respectivamente, mas mudanças não foram significantes após exposição da tarde ($p > 0,53$). Assim, a VFC está associada negativamente com aumento nas concentrações de MP_{2,5}¹⁰⁸.

O mesmo foi visto no estudo Pope et al¹⁰⁹ realizado com 88 idosos (entre 54 e 89 anos) expostos ao MP_{2,5} por intermédio do ECG de 24 horas. O aumento de 100 µg/m³ na concentração do MP_{2,5} foi associado a um declínio de aproximadamente 35 e

42 msg para os índices SDNN e RMSSD, respectivamente. As associações de $MP_{2.5}$ – HRV foram razoavelmente consistentes e estatisticamente robustas ¹⁰⁹.

Semelhantemente, a exposição ao $MP_{2.5}$ apresenta uma relação inversa com as medidas da VFC (SDNN, RMSSD, Pnn50 e HF) refletindo a modulação parassimpática do coração em população de mulheres ¹¹⁰.

Os resultados entre jovens apresentam-se controversos. Shields et al ¹¹¹, examinaram a associação entre os parâmetros da VFC (SDNN, HF, LF e LF/HF) e poluentes relacionados ao tráfego (por exemplo, $MP_{2.5}$, O_3 , CO) em jovens voluntários (entre 22 e 56 anos). A exposição a curto prazo às emissões relacionadas ao tráfego foi associada a mudanças agudas estatisticamente significativas na VFC. Aumentos nas concentrações dos poluentes (O_3 , CO) levou a redução em todos índices do domínio da frequência e do tempo e, enquanto associações positivas foram observadas entre $MP_{2.5}$ e SDNN, HF e LF ¹¹¹.

Em outro estudo, potenciais efeitos fisiológicos do $MP_{2.5}$ em jovens guardas rodoviários da Carolina do Norte, saudáveis e não fumantes foram investigados. Nove guardas (23 a 30 anos) foram monitorados em 4 dias sucessivos enquanto trabalhavam. Para isso, cada carro estava equipado com monitores de qualidade do ar, e os guardas foram monitorados através do ECG durante o todo o turno (período da tarde até a manhã seguinte). A maioria dos parâmetros da VFC (SDNN, Pnn50, LF, LF/HF) aumentaram significativamente desde o início do turno até a meia-noite, e o SDNN também apresentou valores mais altos pela manhã. As concentrações de $MP_{2.5}$ durante o turno foi significativamente positiva a todos os parâmetros do domínio do tempo (PNN50, SDNN e duração média do ciclo), bem como à potência do HF e à relação de potência LF/HF na manhã após o turno ¹¹².

Já Wu S et al ¹¹³, avaliaram a relação entre a exposição ao MP relativo ao tráfego ($MP_{2.5}$) e a VFC em 11 jovens taxistas para um turno de trabalho de 12 horas, na China. Os índices SDNN, LF e HF diminuíram em 2,2%, 4,2% e 6,2%, respectivamente, com aumento nas concentrações de $MP_{2.5}$ ¹¹³,

Indivíduos com doenças cardíacas pré-existentes expostos a poluição do ar, como no estudo de Schneider et al ⁸⁰, também foram avaliados. Os registros do ECG de curto duração mostraram decréscimos nos índices HF, RMSSD, em associação com

aumento dos poluentes carbono elementar (CE) e orgânico (Co). Os registros de longa duração revelaram diminuição do RMSSD e Pnn50 em associação com CE e Co. Não foram visualizados resultados significantes para o MP_{2.5} e partículas ultrafinas (PUF)⁸⁰. Já Liao et al¹¹⁴ observaram uma diminuição do tônus parassimpático (SDNN, HF) em associação com poluentes atmosféricos, principalmente MP₁₀, em pessoas com história clínica de hipertensão arterial.

Outro ponto a ser considerado é a deposição de MP nos pulmões de passageiros, de diferentes meios de transportes, e seu efeito agudo na VFC. A exposição pessoal ao MP e a VFC foram monitoradas em 32 jovens saudáveis ciclistas, pedestres, passageiros de trem e ônibus. Doses inaladas de MP_{2.5} e MP₁₀ foram significativamente associados com diminuição nos índices de VFC. Para as doses inaladas de MP₁₀, declínios em SDNN em relação ao repouso foi observado, sendo maiores em ciclistas e pedestres em comparação aos passageiros de ônibus e trem. Uma tendência semelhante foi observada com MP_{2.5} e os resultados para RMSSD seguiram tendências semelhantes às do SDNN. Os achados indicaram que o exercício durante deslocamento tem influência na dose inalada de MP, associados com declínios agudos na VFC, especialmente em pedestres e ciclistas¹¹⁵.

Analogamente, a VFC (SDNN e RMSSD) foi investigada em 120 jovens (saudáveis) expostos ao MP_{2.5} durante 1 h (09-10h) em quatro diferentes modos de deslocamento, incluindo um com motor elétrico (metrô), um movido a gás (ônibus), um movido a gasolina (carro) e andando. Os resultados mostraram que a diminuição nos índices de VFC estava associada ao aumento dos níveis de MP_{2.5}. Os níveis de exposição pessoal ao MP_{2.5} foram mais altos no modo de caminhada, em contrapartida, os valores mais baixos foram no modo metrô. Os participantes nos modos carro e ônibus tiveram efeitos reduzidos em seus desfechos cardiovasculares em comparação com os participantes no modo de caminhada. Conclui-se que modos de deslocamento podem modificar os efeitos de MP_{2.5} nos índices de VFC entre jovens saudáveis¹¹⁶.

Ainda, pode-se mencionar os efeitos da PUF e a VFC. Weichenthal et al¹¹⁷ revisou nove estudos prospectivos da associação entre PUF e índices da VFC. Sua conclusão foi que, em estudos observacionais entre homens idosos e adultos saudáveis, nos quais a exposição foi avaliada usando monitoramento pessoal, houve

uma sugestão de uma associação negativa entre a regulação parassimpática do coração (isto é, HF, RMSSD, Pnn50) e PUF, mas quando as variáveis de confusão são controladas eles não sugerem associação ¹¹⁷.

Pieters et al ¹¹⁸, através de uma metanálise com 29 estudos, compreendendo cerca de 18.667 participantes, concluiu que a VFC por meio de SDNN, RMSSD, HF e LF apresentou-se diminuída após uma elevação na exposição à poluição atmosférica particulada (MP_{2,5}) de 10 µg/m³.

Recentemente (em 2019), foi realizado um estudo para avaliar a associação da exposição a longo prazo (10 anos) com o MP₁₀ (associado ao tráfico) na regulação do sistema autonômico cardiovascular em uma população geral. Assim, 1593 participantes da coorte SAPALDIA com idade ≥ 50 anos foram analisados através do ECG 24 horas. Como resultado, não foi observada associação entre a exposição a longo prazo ao MP₁₀ e a VFC em toda a população do estudo. No entanto, alterações da VFC em indivíduos não obesos sem morbidade cardiovascular foi observada. Este estudo sugere que a exposição a longo prazo ao MP₁₀ provoca alterações no sistema cardiovascular. Estes efeitos foram mais visíveis nos indivíduos sem doença cardiovascular, pois a relação global entre o MP₁₀ e a VFC não pôde ser mascarada pelas morbidades subjacentes e pelos potenciais efeitos neutralizantes dos medicamentos relacionados. ¹¹⁹.

Os resultados encontrados sugerem que os efeitos cardiovasculares e a exposição a poluição atmosférica podem diferir uns dos outros, devido principalmente, as características dos indivíduos expostos e às diferentes fontes de poluentes, sobretudo ao MP ¹²⁰. Considerando-se tais disparidades relatadas, faz-se necessário mais pesquisas sobre essa associação.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Estudo clínico analítico do tipo transversal com indivíduos expostos à poluição atmosférica. O estudo consistiu na análise da modulação autonômica da frequência cardíaca pela VFC nesses indivíduos, além da aplicação de questionários e da coleta de dados pessoais.

4.2 Aspectos éticos

Todos os voluntários foram informados sobre os procedimentos e objetivos do estudo e, após concordarem, assinaram o Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 1). O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo, campus de São Paulo, e registrado com o número CAAE 45729015.4.0000.5505 (Anexo 2), e obedeceu à resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde de 12/12/2012.

4.3 Áreas selecionadas

A área contaminada foi determinada baseando-se no estudo realizado pela Cetesb no ano de 2001¹²¹ e 2013¹²², que comprovou fontes de substâncias tóxicas nesse território por atividades industriais desde o início da industrialização (em 1950), como visto na figura 5.

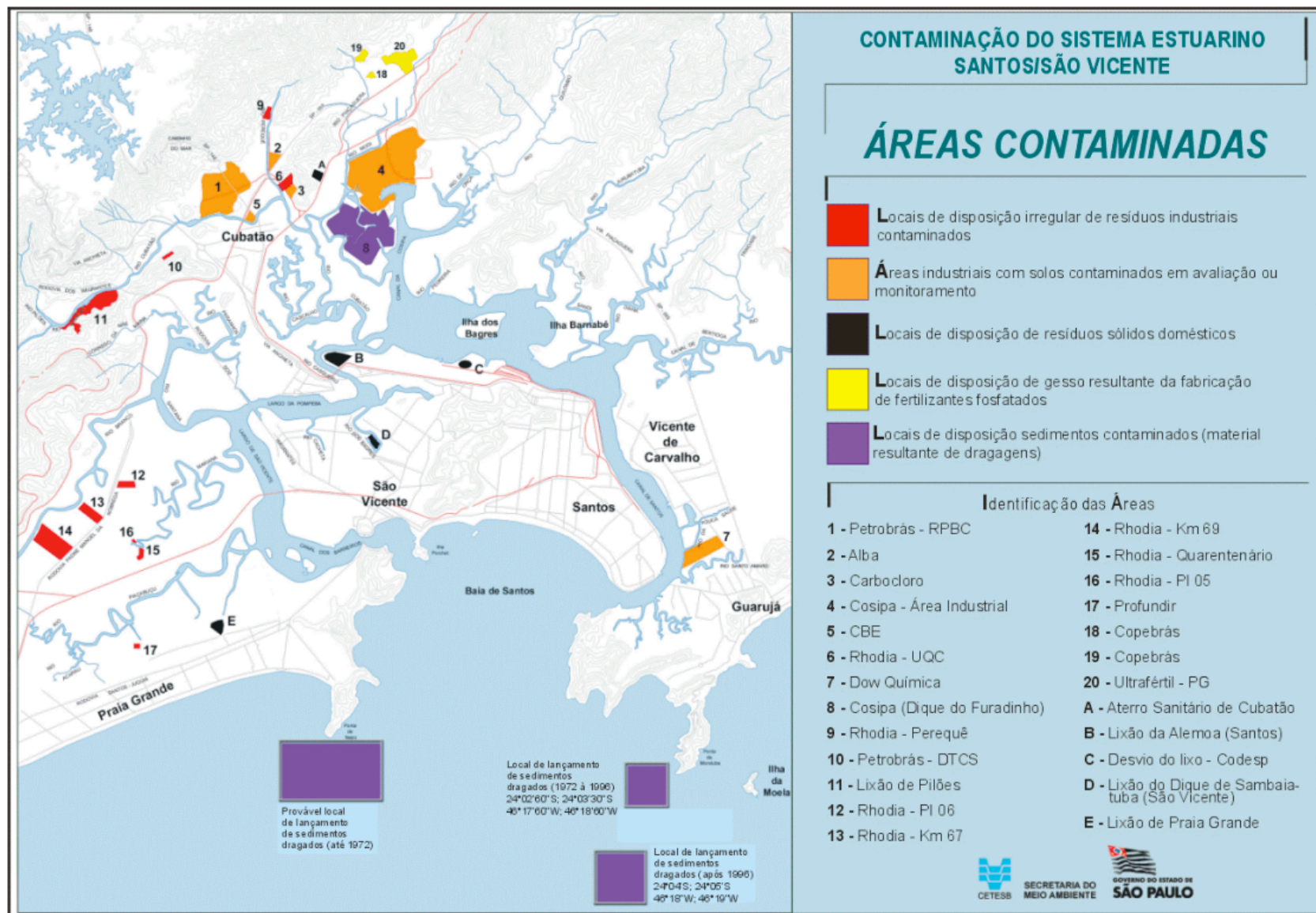


Figura 5. Distribuição das Áreas Contaminadas na região estuária de Santos e São Vicente. Fonte: CETESB, 2001¹²¹.

Essa área potencialmente contaminada está localizada no município de Cubatão – SP/Brasil (figura 6). Cubatão é um município do estado de São Paulo, localizada na Região Metropolitana da Baixada Santista, e é o único município desse território que não é litorâneo. Ocupa uma área de 148 km² e situa-se a 57 km da capital paulista e a 16 km de Santos. Dista aproximadamente 25 km de São Bernardo do Campo e Santo André. Limita-se com os municípios de São Bernardo do Campo, Santo André, São Vicente e Santos. O desenvolvimento do município está centrado, basicamente, na industrialização, fazendo dele um dos maiores pólos industriais da América Latina ¹²³.

Outra área foi selecionada como área potencialmente não contaminada, localizada no município de Peruíbe – SP/ Brasil (figura 6). Peruíbe é um município do estado de São Paulo, localizada na Região Metropolitana da Baixada Santista, no litoral sul paulista. Ocupa uma área de 326 km² com 32 km de litoral com belas praias. A região tem quase a metade de seu território incluso em sete unidades de conservação ambiental, em especial a Jureia-Itatins e o Parque Estadual da Serra do Mar, duas das mais amplas e importantes áreas de preservação do estado de São Paulo. O desenvolvimento do município está ligado ao turismo de veraneio, comércio e serviços. Industrialização praticamente inexistente, demonstrando assim, os menores índices de poluição do litoral paulista ¹²⁴.



Figura 6. Região metropolitana da Baixada Santista. Fonte: IGC ¹²⁵.

A cidade de Peruíbe foi escolhida por ser a cidade mais distante do grupo aqui denominada experimental dentro da Baixada Santista, por não existir evidências de contaminação industrial nas dimensões registradas e também, por apresentar características socioeconômicas semelhantes a área considerada exposta, como vista Quadro 1 abaixo.

Quadro1. Características socioeconômicas de Cubatão e Peruíbe (DATASUS, 2015¹²⁶).

| Cidade | População total | Valor do rendimento nominal médio mensal dos domicílios particulares permanentes com rendimento domiciliar, por situação do domicílio – Urbana | Valor do rendimento nominal mediano mensal per capita dos domicílios particulares permanentes - Urbana | Índice de Desenvolvimento Humano Municipal - 2010 (IDHM 2010) |
|---------|-----------------|--|--|---|
| Cubatão | 118.720 | 2276,38 reais | 525 reais | 0,737 |
| Peruíbe | 59.773 | 2369,12 reais | 500,8 reais | 0,749 |

4.4 Sujeitos

Todos os voluntários eram estudantes da “Educação para jovens e adultos” (EJA) de escolas municipais e / ou estaduais do ensino fundamental e médio localizadas geograficamente em ambientes distintos em cada município.

As escolas foram selecionadas juntamente com a Secretaria de Educação Municipal de cada município de acordo com a sua localização, número de alunos e disponibilidade da pesquisa. Na cidade de Cubatão, haviam um total de 5 escolas municipais com EJA e foram selecionadas 3 escolas. Na cidade de Peruíbe, haviam 2 escolas municipais e 2 estaduais com EJA e, foram elegidas 2 escolas, 1 escola municipal e 1 escola estadual. As mesmas foram contatadas por telefone e / ou pessoalmente, explicando o projeto de pesquisa para então o início do projeto.

Os critérios de inclusão considerados foram: indivíduos de ambos os sexos, com idades entre 18 e 49 anos, e com residências nas áreas selecionadas da região da Baixada Santista – São Paulo.

Os critérios de exclusão foram: qualquer patologia associada ou uso de medicamento contínuo que interferissem no sistema cardíaco. Durante o processo de análise foram excluídos também os indivíduos que apresentaram um erro maior que 5% nos dados da VFC coletados e aqueles com valores extremos (outlines) nas variáveis estudadas.

De acordo com o Ministério da Saúde ¹²⁷, os efeitos a médio e longo prazo na saúde humana ocorrem em indivíduos que vivem em área exposta a poluentes atmosféricos por um período entre 15 a 30 anos. Por esse motivo, os voluntários expostos à poluição atmosférica (residentes no município de Cubatão) foram divididos em 2 grupos de acordo com o tempo de exposição: grupo experimental 1 (E1) – período menor de 15 anos de exposição, grupo experimental 2 (E2) – mais de 15 anos de exposição. Já os voluntários residentes do município de Peruíbe faziam parte do grupo controle.

4.5 Delineamento Experimental

A pesquisa foi realizada entre os meses de março e junho/ 2016 (estação outono), por apresentar temperaturas moderadas e assim uma menor morbimortalidade cardiovascular em comparação as temperaturas mais extremas (estação verão e inverno) conforme relatos na literatura ¹²⁸⁻¹²⁹.

Após explicar todo o projeto para a direção da escola selecionada, duas salas foram disponibilizadas; uma para a coleta de dados clínicos e VFC e outra para a coleta de dados pessoais, antropométricos e assinatura do TCLE. Em seguida, foi marcado um dia para a explicação do projeto em sala de aula e o início do recrutamento de cada voluntário, oportunidade em que os voluntários foram instruídos a não ingerirem álcool e cafeína durante as 24 horas anteriores da avaliação. As coletas ocorreram em torno de duas semanas em cada escola. A equipe responsável pela pesquisa era composta pela pesquisadora responsável pelo projeto e outros estudantes de pós-graduação.

4.6 Métodos de Avaliação

4.6.1 Avaliação Inicial

Primeiramente o voluntário era encaminhado para a sala 1 onde recebia explicação do protocolo e a assinatura do TCLE. Em seguida, eram coletados os dados pessoais como: sexo, idade, tempo de residência no município, bairro, ocupação atual, tempo na ocupação atual, ato de fumar, existência de algum tipo de patologia e uso de medicamento contínuo (Anexo 3).

Eram coletados também os dados antropométrico como: peso, altura, circunferência abdominal e índice de massa corpórea (IMC) (Anexo 3). O peso foi determinado por uma balança digital (Marte®, São Paulo, Brasil), com capacidade até 150 quilogramas e subdivisões até 100 g. A altura foi determinada utilizando um estadiômetro (Altarexata® madeira de 2.13 m, São Paulo, Brasil), com subdivisões em centímetros e milímetros. Circunferência abdominal por intermédio de uma fita métrica em local do menor ângulo entre as últimas costelas e a crista ilíaca. IMC era calculado através da seguinte fórmula ¹³⁰: $\text{peso} / \text{altura}^2$, o peso em quilogramas e a altura em metros.

Outro item foi o grau de atividade física (Anexo 3) por intermédio da aplicação do questionário *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ). O questionário contém 8 perguntas em relação a quantidade na semana e o tempo gasto em relação as atividades físicas, sendo elas vigorosas, aquelas que precisam de um grande esforço físico; moderadas, aquelas que precisam de algum esforço físico; atividades realizadas por pelo menos 10 minutos contínuos, e em relação a permanência na posição sentada. Conforme as respostas, era possível calcular a quantidade de *MET's* gastos, através da multiplicação do valor estipulado para cada atividade física realizada x a frequência semanal x a duração das mesmas, além de poder classificá-lo como alto, moderado e baixo nível de atividade física ¹³¹.

Todas as informações de dados pessoais, antropométricos e nível de atividade foram executadas por dois avaliadores, sem vínculo direto com a pesquisa.

4.6.2 Avaliação dos dados clínicos

Após a coleta dos dados pessoais e antropométricos, os voluntários eram encaminhados para a sala 2 para avaliação dos dados clínicos e VFC.

Em relação aos dados clínicos foram coletadas as medidas como pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), FC, frequência respiratória (FR) e saturação parcial de oxigênio (SpO₂). A PA foi verificada de forma indireta por intermédio de um esfigmomanômetro (Tycos®) posicionado no braço esquerdo do paciente e estetoscópio (Littmann®) sobre a região mediana da fossa antecubital. Para o registro da FR foi medida pela contagem das respirações feitas por um minuto; para a FC e a SpO₂ (paciente sentado) foi utilizado um oxímetro portátil de dedo (Accurate Medical®, EUA) posicionado no terceiro dedo de uma das mãos do paciente.

Todas as medidas cardiopulmonares foram executadas por um único avaliador (pesquisadora responsável do projeto) após procedimento da VFC.

4.6.3 Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca

Em relação a VFC, a coleta de dados foi feita em uma sala sob condições estáveis de temperatura e de umidade, no período noturno entre as 19 e 21h para padronizar os efeitos do ritmo circadiano.

Os indivíduos foram posicionados de forma sentada, confortável e em repouso com respiração espontânea durante 20 minutos. A cinta bem como o monitor cardíaco foram posicionados no tórax, alinhados com o terço distal do esterno e o receptor de FC no punho do indivíduo, como visto na figura 7. A coleta era iniciada após 5 minutos do posicionamento para melhor adaptação à situação, e solicitado a permanecer em silêncio, sem movimentos bruscos ou mudança de posição, situações que poderiam alterar a modulação autonômica cardíaca.

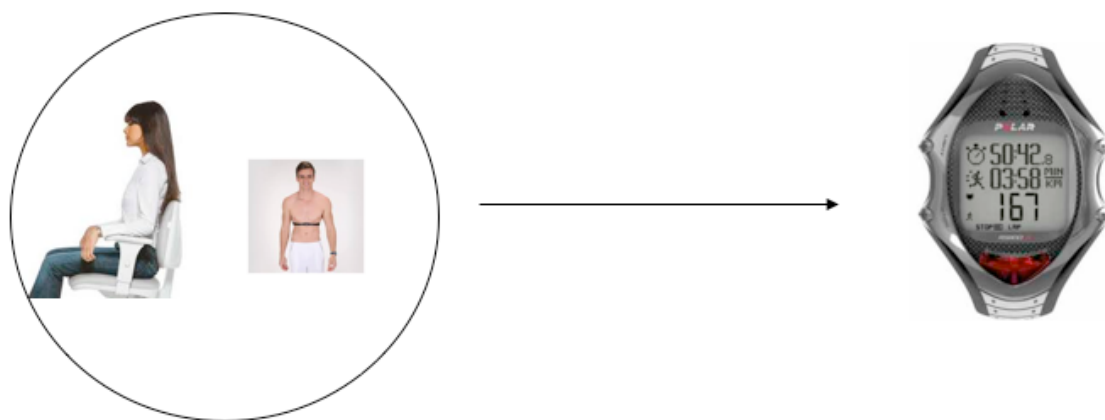


Figura 7. Procedimento da coleta de dados da VFC. Fonte: Arquivo próprio.

Os dados da VFC foram registrados no Polar® RS800CX (Polar® Electro, Finlândia) e transferidos para o computador para serem analisados pelo *Software Polar Precision Performance* (release 3.00, Kempele, Finlândia). Foram utilizados 1000 intervalos RR consecutivos. A seguir, foi realizada filtragem manual por intermédio do programa Microsoft Excel para eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos. Foram selecionados somente séries com mais de 95% de batimentos sinusais

15

O software utilizado para a avaliação da VFC foi o “Kubios HRV” com a finalidade de determinar os índices lineares, domínio do tempo e da frequência, e índices geométricos^{15, 132-133}.

No método linear - domínio do tempo foram considerados os índices RMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, expressa em milissegundos), Pnn50 (porcentagem das diferenças sucessivas do intervalo RR cujo valor absoluto excede 50ms) e SDNN (desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais, expresso em milissegundos) ^{15,134}. Além dos métodos geométricos: RRtri (índice triangular), TINN (interpolação triangular de histograma de intervalos NN) e plot de Poincaré através dos índices SD1, SD2 e SD1/SD2 ^{15,74}.

Para análise da VFC no domínio da frequência foram utilizados os componentes espectrais de baixa frequência (LF - faixa entre 0,04 a 0,15 Hertz, expresso em ms^2 e nu), alta frequência (HF - faixa de variação de 0,15 a 0,4 Hertz, expresso em ms^2 e nu) e a razão entre estes componentes LF/HF ^{16, 84}.

Entre os métodos não lineares, foi utilizado a análise simbólica, descrita por Porta et al.⁹¹, que consiste na transformação de três batimentos consecutivos em um símbolo alfabético numérico em uma escala de 6 níveis (0 a 5), após agrupou-se uma sequência de 3 símbolos e classificou-os em: 0V – padrão sem variação; b) 1V – padrão com uma variação; c) 2LV – padrão com duas variações iguais e 2ULV, padrão com duas variações diferentes ⁹¹. Para isso, foi utilizado um software específico de análise não linear (sem nome) desenvolvido pelo Prof. Porta ⁹¹.

Outra variável não linear realizada no mesmo software foi a Entropia de Shannon (ES), que representa quantitativamente a complexidade de distribuição dos padrões cardíacos. Assim, quanto mais alto os valores da ES, maior a complexidade das taxas do coração, mais fisiológicas são as condições e provavelmente mais saudável é o paciente ^{91, 94}.

Os dados relacionados a VFC foram executados por um único avaliador (pesquisadora responsável do projeto) após procedimento realizados na sala 1.

4.6.4 Avaliação da qualidade do ar

Para análise da qualidade do ar foram investigadas algumas variáveis como:

- Concentração de dióxido de carbono – CO_2 ;

- Partículas de 0,3 a 3 μm presentes no ar do ambiente;
- Temperatura do ambiente;
- Umidade relativa do ar no ambiente;

Os parâmetros medidos de concentração de CO_2 , temperatura e umidade relativa do ar foram baseados nos padrões referenciais da qualidade do ar interno e externo da Resolução nº 9, de 16 de janeiro de 2003 da ANVISA ¹³⁵.

O equipamento utilizado possui um sensor de concentração de CO_2 não dispersivo por infravermelho, alimentação 20 a 30Vcc, saída analógica 4 a 20 mA, para levantar as taxas de emissão de dióxido de carbono no ambiente, como visto na figura 8 abaixo.



Figura 8. Sensor de concentração de CO_2 , umidade e temperatura. Fonte: Arquivo próprio.

A concentração de CO_2 foi avaliada por intermédio de monitoração direta em tempo real com capacidade de medição da flutuação de curta duração e cálculo da média de longa duração. O mesmo aparelho monitora a variação de temperatura e a variação da umidade do ar no ambiente, respectivamente. Possui um sensor de temperatura de bulbo seco com barreira radiante (0 a 100°C); sensor de umidade relativa com barreira radiante (tipo capacitivo, 5 a 98%).

O equipamento contador de partículas portátil (MET ONE® – Model HHP6+) de seis canais de diferentes tamanhos de partículas (figura 9) foi utilizado para monitorar a variação da quantidade e dimensão das partículas presentes no ar ambiente. O intervalo entre cada coleta foi de 5 minutos e o tempo de amostragem foi de 1 minuto. O equipamento foi ligado ao iniciar as atividades, permanecendo em funcionamento até o final das mesmas. Os seis canais para medição de partículas possuem uma faixa de 0,3 a 10 μm (0,3 – 0,5 μm , 0,5 – 1,0 μm , 1,0 – 3,0 μm , 3,0 – 5,0 μm , 5 – 10 μm e > 10 μm), com uma taxa de amostragem de ar de 0,1 cfm (2,83 l/min.). A unidade de saída era expressa em número de partículas/ m^3 (part/ m^3). Na presente pesquisa, foram utilizados os registros das partículas entre 0,3 a 3 μm , o que se refere ao MP fino.



Figura 9. Equipamento contador de partículas. Fonte: Arquivo próprio.

Este aparelho possui um tubo coletor de partículas com diâmetro interno de 10 mm, e um feixe luminoso (laser de diodo) responsável pela passagem das partículas aspiradas pela bomba. Segundo o manual deste equipamento, a eficiência de contagem é de 50% para partículas de 0,3 μm e de 100% para partículas maiores do que 0,45 μm .

As coletas foram realizadas em 3 locais diferentes: dentro da sala de aula (ambiente interno da coleta), no pátio da escola (ambiente externo da coleta) e em locais de referência em cada município (valores de referência padrão). Em relação aos valores de referência padrão, em Cubatão, foi selecionada a Praça dos Emancipadores (Praça Central) onde se localiza a Prefeitura de Cubatão e; em Peruíbe, a Praça Monsenhor Lino dos Passos (Praça Central) onde está a Paróquia São João Batista Mitra Diocesana de Santos. A coleta da qualidade do ar em ambiente interno e externo da escola foram realizados no período noturno, enquanto a coleta nos locais de referência foi feita no período vespertino entre 13 e 14 pm. Os equipamentos foram ligados 30 minutos antes da coleta (ambiente externo), durante toda a coleta de dados (ambiente interno), permanecendo em funcionamento até 30 minutos após as coletas (ambiente externo), e posicionados em um ponto estratégico do ambiente, a uma altura de 1,5 m acima do piso.

4.7 Análise Estatística

4.7.1 Cálculo da amostra

O cálculo amostral foi realizado pelo software *PS Power and Sample Size Calculator*, utilizando a diferença entre as médias dos índices lineares da VFC (SDNN, RMSSD, LFms² e nu, HFms² e nu) entre o grupo exposto a poluição atmosférica (estudo piloto com 17 indivíduos residentes em Cubatão) e valores de referência, encontrados no estudo de Corrales et al ¹³⁶ (jovens saudáveis entre 18 e 25 anos) e Voss et al ¹³⁷ (jovens saudáveis entre 25 e 49 anos). A maior diferença encontrada entre os índices lineares da VFC dos grupos estudados foi em relação HFms² (uma diferença de 18 entre o grupo experimental e ambos os grupos controles). O cálculo apontou o número mínimo de 22 indivíduos para cada grupo experimental e 44 indivíduos para o grupo controle para rejeitar a hipótese nula, considerando 0,8 de poder de teste e nível de significância $p < 0,05$. Foi acrescentado 20% ao tamanho da amostra (grupo controle= 53, grupo experimental=27) em decorrência das possíveis perdas amostrais. Devido ao grande interesse dos voluntários, foi coletado os dados de

todos os sujeitos que se propuseram a participar da pesquisa nas escolas selecionadas.

4.7.2 Testes estatísticos

Todas as análises estatísticas foram conduzidas usando o software R (versão 3.2.5), e para todos os testes fixou-se em 5% ($p < 0,05$) o nível para rejeição da hipótese de nulidade. Os resultados foram expressos em média e desvio padrão para dados com distribuição normal, e mediana e intervalo interquartil para aqueles com distribuição não normal.

Aplicou-se o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade das distribuições, bem como a transformação da raiz quadrada, logarítmica e box cox para melhor análise dos dados, quando necessário.

Para comparação entre os grupos das variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Person e Teste exato de Fisher, e para as variáveis numéricas foram utilizados ANOVA one-way e Kruskal Wallis. Para as comparações post-hoc foi utilizado o teste de Tukey-LSD (*Least Significant Difference*) para dados paramétricos, e Teste de Nemeny e Dunn para não-paramétrico. Para a comparação entre os grupos das variáveis numéricas do ambiente foi utilizado Teste Mann-Whitney e Teste t de Student.

Eta quadrado (η^2) foi calculado para determinar o tamanho do efeito entre os grupos. A magnitude do efeito foram de acordo com os critérios de Cohen ¹³⁸: $0,00 < 0,01$ trivial, $0,01 < 0,06$ pequeno, $0,06 < 0,14$ médio, e $0,14 < 1,00$ grande efeito.

Correlações (utilizado correlação de Pearson e Spearman) e associações foram testadas entre os índices da VFC e características sociodemográficas e clínicas dos indivíduos estudados. Posteriormente, foram realizadas análises de regressão simples e/ou múltipla para investigar fatores associados à VFC de indivíduos estudados. Os modelos de regressão foram determinados pelas variáveis que apresentaram uma correlação com os índices da VFC.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Resultados da qualidade do ar

Em relação à caracterização do meio ambiente de acordo com os valores de referência padrão, coletados em locais de referência de cada município (Cubatão e Peruíbe) mencionados anteriormente, todos os itens foram estatisticamente significativos, ou seja, os grupos não são considerados similares. Assim, as concentrações de CO₂, umidade, MP 0.3, 0.5, 1.0 e 3.0 foram maiores no grupo experimental (Cubatão), enquanto temperatura foi maior no grupo controle (Peruíbe), como visto na Tabelas 5.

Tabela 5. Comparação das características do meio ambiente externo (valor de referência) entre os dois municípios do estudo.

| | | Média / Mediana | IC / IQR | | p |
|----------------------------|----|-----------------|----------|-------|--------------------|
| CO ₂ (ppm) | GC | 454,5 | 450,7 | 458,2 | <,001 ^a |
| | GE | 479,1 | 473,1 | 485,1 | |
| Temp (°C) | GC | 25,3 | 24,0 | 26,6 | <,001 ^a |
| | GE | 20,2 | 19,5 | 20,9 | |
| Umid (%) | GC | 46,4 | 44,9 | 46,7 | ,003 ^b |
| | GE | 77,6 | 75,1 | 78,4 | |
| MP 0.3 (x10 ⁶) | GC | 59,5 | 59,5 | 62,7 | ,001 ^b |
| | GE | 214,7 | 211,4 | 216,8 | |
| MP 0.5 (x10 ⁶) | GC | 4,9 | 4,7 | 5,4 | ,001 ^b |
| | GE | 92,3 | 89,5 | 93,2 | |
| MP 1.0 (x10 ⁶) | GC | 1,1 | 1,0 | 1,1 | ,001 ^b |
| | GE | 11,6 | 10,2 | 12,0 | |
| MP 3.0 (x10 ⁶) | GC | 0,9 | 0,9 | 0,9 | ,001 ^a |
| | GE | 2,3 | 1,8 | 2,4 | |

Legenda: GC- grupo controle (Peruíbe); GE- grupo experimental (Cubatão); IC – intervalo de confiança; IQR – intervalo interquartil (Q1 e Q3); p - nível de significância; *p<0,05; a – dados paramétricos (média e IC); b- dados não paramétricos (mediana e IRQ); CO₂ - dióxido de carbono, Temp. - temperatura, Umid. - Umidade; MP - material particulado.

Em relação à caracterização do ambiente interno da escola, ou seja, dentro da sala de aula, os itens CO₂ e temperatura, mostraram significância estatística, ou seja, existiu diferença entre os grupos. As concentrações de CO₂ e temperatura foram maiores no grupo experimental (Cubatão) em comparação ao grupo controle (Peruíbe), como observado na Tabela 6.

Tabela 6. Comparação das características do meio ambiente interno (sala de aula) das escolas selecionadas entre os dois municípios do estudo.

| | | Mediana | IQR (Q1 – Q3) | | p |
|----------------------------|----|---------|---------------|-------|--------|
| CO ₂ (ppm) | GC | 528,0 | 520,7 | 542,2 | <,001* |
| | GE | 569,0 | 546,0 | 683,0 | |
| Temp (°C) | GC | 18,0 | 18,0 | 19,0 | <,001* |
| | GE | 19,0 | 19,0 | 20,0 | |
| Umid (%) | GC | 73,9 | 72,2 | 75,6 | ,409 |
| | GE | 85,6 | 69,6 | 87,3 | |
| MP 0.3 (x10 ⁶) | GC | 129,6 | 59,7 | 136,9 | ,724 |
| | GE | 237,3 | 32,2 | 252,6 | |
| MP 0.5 (x10 ⁶) | GC | 7,9 | 4,1 | 8,6 | ,852 |
| | GE | 79,5 | 1,9 | 92,1 | |
| MP 1.0 (x10 ⁶) | GC | 1,1 | 1,0 | 1,2 | ,852 |
| | GE | 8,1 | 0,3 | 9,7 | |
| MP 3.0 (x10 ⁶) | GC | 0,8 | 0,8 | 0,9 | ,851 |
| | GE | 2,0 | 0,2 | 2,3 | |

Legenda: Usado o teste de Mann-Whitney. GC- grupo controle (Peruíbe); GE- grupo experimental (Cubatão); IC – intervalo de confiança; IQR – intervalo interquartil (Q1 e Q3); p - nível de significância; *p<0,05; CO₂ - dióxido de carbono, Temp. - temperatura, Umid. - Umidade; MP - material particulado.

No ambiente externo da escola, ou seja, local fora da sala de aula sendo normalmente o pátio da escola, os itens CO₂ e a umidade mostraram significância estatística, ou seja, mostraram diferenças entre os grupos. As concentrações de CO₂ e umidade foram maiores no grupo experimental (Cubatão) em relação ao grupo controle (Peruíbe), como visto na Tabela 7.

Tabela 7. Comparação das características do meio ambiente externo (pátio da aula) das escolas selecionadas entre os dois municípios do estudo.

| | | Média / Mediana | IC / IQR | | p |
|----------------------------|----|-----------------|----------|-------|---------------------|
| CO ₂ (ppm) | GC | 471,0 | 465,0 | 476,5 | ,005 ^{a,b} |
| | GE | 539,0 | 466,0 | 554,0 | |
| Temp (°C) | GC | 17,0 | 16,0 | 17,0 | ,295 ^b |
| | GE | 17,0 | 16,0 | 17,0 | |
| Umid (%) | GC | 82,9 | 80,9 | 84,8 | ,001 ^a |
| | GE | 88,4 | 85,6 | 91,2 | |
| MP 0.3 (x10 ⁶) | GC | 127,2 | 66,1 | 161,8 | ,221 ^b |
| | GE | 101,9 | 46,7 | 220,7 | |
| MP 0.5 (x10 ⁶) | GC | 7,7 | 5,0 | 12,1 | ,645 ^b |
| | GE | 8,5 | 2,6 | 111,7 | |
| MP 1.0 (x10 ⁶) | GC | 1,1 | 1,0 | 1,5 | ,701 ^b |
| | GE | 0,5 | 0,4 | 15,5 | |
| MP 3.0 (x10 ⁶) | GC | 0,8 | 0,8 | 0,9 | ,352 ^b |
| | GE | 0,5 | 0,3 | 3,8 | |

Legenda: a – dados paramétricos (média e IC); b- dados não paramétricos (mediana e IQR); GC- grupo controle (Peruíbe); GE- grupo experimental (Cubatão); IC – intervalo de confiança; IQR – intervalo interquartil (Q1 e Q3); p - nível de significância; *p<0,05; CO₂ - dióxido de carbono, Temp. - temperatura, Umid. - Umidade; MP - material particulado.

5.2 Caracterização dos indivíduos do estudo

Inicialmente, 163 indivíduos foram identificados, das quais 4 apresentaram erro no instrumento de coleta (cardiofrequencímetro). Dos 159 indivíduos analisados, 109 foram incluídos nas análises finais e compuseram os grupos GC – indivíduos não expostos a poluição atmosférica (n=49), E1 – indivíduos expostos a poluição atmosférica por um período menor de 15 anos (n=29) e E2 – indivíduos expostos a poluição atmosférica por um período maior de 15 anos (n=31), como visto na Figura 10.

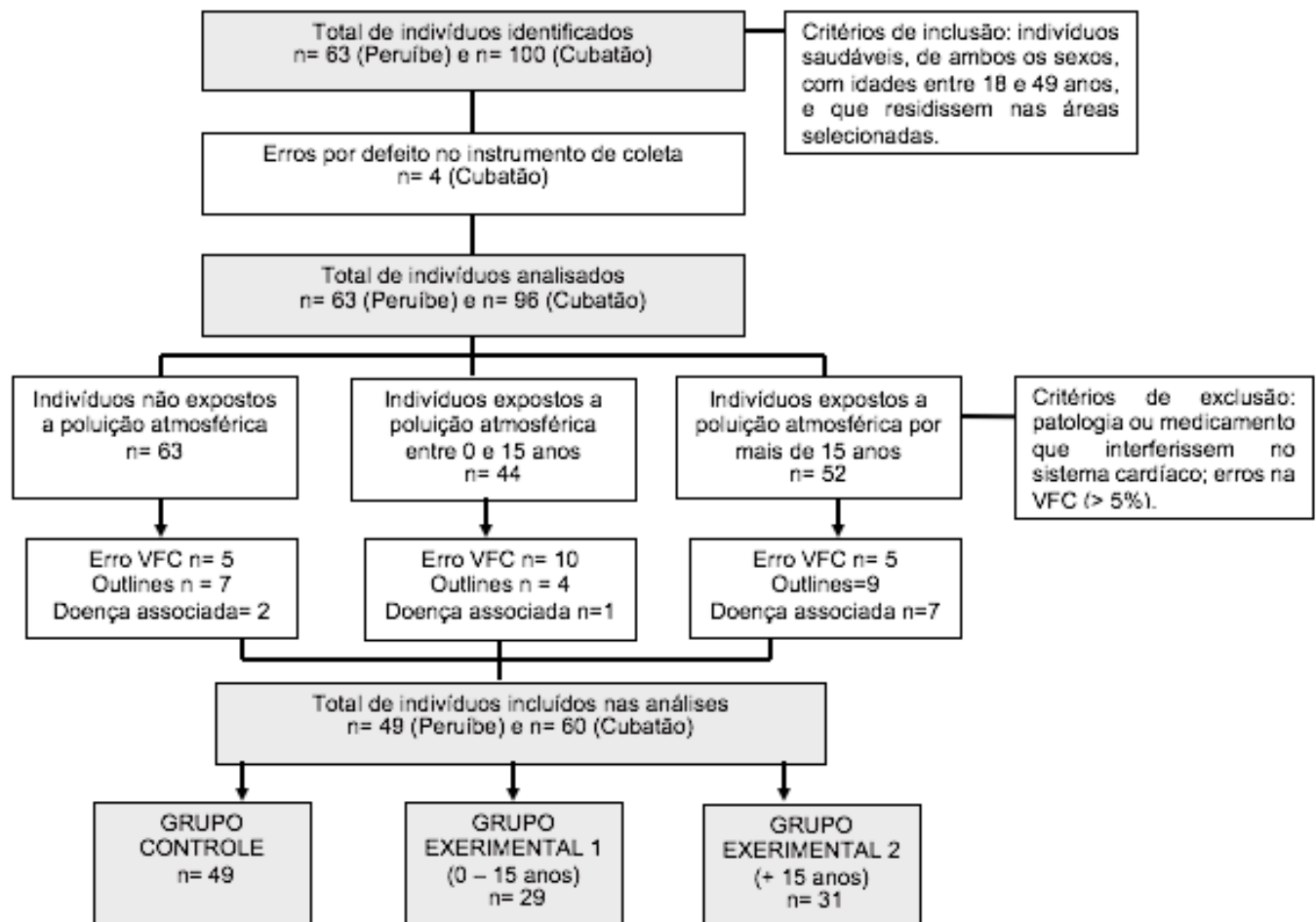


Figura 10. Etapas de seleção dos indivíduos do estudo.

Legenda: VFC- Variabilidade da Frequência Cardíaca.

Na tabela 8, são mostrados os resultados quanto às características clínicas dos indivíduos do estudo. O grupo E2 apresentou média de FC maior do que a média dos demais grupos. No entanto, as variáveis de PA, FR e SpO₂ mostraram-se com valores constantes entre os grupos. Todas as variáveis do perfil clínico dos indivíduos não demonstraram nenhuma significância estatística, indicando similaridades entre os grupos.

Tabela 8. Comparação das características clínicas entre os grupos do estudo.

| | GC (n=49) | E1 (n=29) | E2 (n=31) | p |
|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| FC (bpm) | Média (DP) 76,4(11,8) | Média (DP) 74,9(11,0) | Média (DP) 81,9(14,7) | 0,102 ^b |
| PAS (mmHg) | Mediana (IQR) 120(110-130) | Mediana (IQR) 120(110-130) | Mediana (IQR) 120(110-130) | 0,949 ^a |
| PAD (mmHg) | 80(70-80) | 80(70-80) | 80(70-80) | 0,811 ^a |
| FR (rpm) | 20(20-20) | 20(20-20) | 20(17-20) | 0,143 ^a |
| SpO₂ (%) | 98(98-99) | 98(98-99) | 98(98-98) | 0,519 ^a |

Legenda: a - Teste de Kruskal Wallis; b- Teste ANOVA one way após ajuste com box-cox. GC = grupo controle; E1 = grupo experimental 1 (indivíduos expostos entre 0 – 15 anos); E2 = grupo experimental 2 (indivíduos expostos por mais de 15 anos); IQR – intervalo interquartil (Q1 e Q3); p - nível de significância; *p<0,05; FC – frequência cardíaca; bpm – batimentos por minuto; PAS– pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; mmHg – milímetros de mercúrio; FR – frequência respiratória; rpm – repetições por minuto; SpO₂- saturação periférica de oxigênio.

Não houve diferença entre os grupos do estudo em relação as características antropométricas (peso, altura, IMC e circunferência abdominal). A variável “Tempo de moradia no município” mostrou-se estatisticamente significativa, com valores maiores para o grupo E2, GC e E1, respectivamente. Nos três grupos, a maioria dos indivíduos eram não fumantes, com média de escolaridade de 6,4 a 7,7 anos e que trabalhavam em sua maioria em ambiente interno. O resultado do questionário de nível de atividade física demonstrou que os grupos eram compostos, em sua maioria, por indivíduos fisicamente ativos (nível moderado e alto). Essas informações podem ser conferidas nas tabelas 9 e 10.

Tabela 9. Caracterização e comparação das características gerais entre os grupos do estudo.

| | GC (n=49) | E1 (n=29) | E2 (n=31) | p |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Idade (anos) | Mediana (IQR) 29(20-39) | Mediana (IQR) 30(23-39) | Mediana (IQR) 25(19-39) | 0,577 ^c |
| Tempo de ocupação profissional (anos) | 1(0-6) | 1(0-7) | 0,05(0-1) | 0,273 ^c |
| Escolaridade (anos) | 9(5-11) | 7(3-9) | 7(5,5-10) | 0,360 ^c |
| Tempo de moradia no município (anos) | 10(4-23) | 6(2-10) | 23(18,5-29) | <0,001 ^{c*} |
| Peso corporal (quilogramas) | Média (DP) 71,0(15,7) | Média (DP) 69,8(12,3) | Média (DP) 66,4(9,7) | 0,323 ^d |
| Altura (metros) | 1,65(0,09) | 1,68(0,09) | 1,65(0,10) | 0,276 ^e |
| IMC (kg/m²) | 26,1(5,0) | 24,6(3,8) | 24,5(3,9) | 0,274 ^e |
| Circunferência abdominal (cm) | 83,7(12,7) | 83,7(11,1) | 81,4(9,5) | 0,676 ^e |
| Sexo | % (n) | % (n) | % (n) | 0,058 ^a |
| Masculino | 55,1(27) | 72,4(21) | 42,0(13) | |
| Feminino | 44,9(22) | 27,6(8) | 58,0(18) | |
| Ocupação profissional | | | | 0,985 ^b |
| Ambiente interno | 51,0(25) | 55,2(16) | 54,8(17) | |
| Ambiente externo | 14,3(7) | 13,8(4) | 16,2(5) | |
| Sem resposta | 34,7(17) | 31,0(9) | 29,0(9) | |
| IPAQ | | | | 0,074 ^b |
| Baixo | 38,8(19) | 31,0(9) | 25,8(8) | |
| Médio | 20,4(10) | 34,5(10) | 51,6(16) | |
| Alto | 40,8(20) | 34,5(10) | 22,6(7) | |
| Fumante | | | | 0,213 ^b |
| Não | 93,9(46) | 82,8(24) | 83,9(26) | |
| Sim | 6,1(3) | 17,2(5) | 16,1(5) | |
| Classificação do IMC | | | | 0,130 ^b |
| Abaixo do peso (<18,5 kg/m ²) | 6,1(3) | 0(0) | 9,7(3) | |
| Peso normal (18,5>24,9 kg/m ²) | 42,9(21) | 65,5(19) | 45,2(14) | |
| Sobrepeso (25>29,9 kg/m ²) | 32,6(16) | 24,1(7) | 41,9(13) | |
| Obesidade (≥30 kg/m ²) | 18,4(9) | 10,4(3) | 3,2(1) | |

Legenda: a - Teste Qui-quadrado de Person; b- Teste exato de Fisher; c- Teste de Kruskal Wallis; d - Teste ANOVA one way; e - Teste ANOVA one way após ajuste com transformada logarítma; GC = grupo controle; E1 = grupo experimental 1 (indivíduos expostos entre 0 – 15 anos); E2 = grupo experimental 2 (indivíduos expostos por mais de 15 anos); IQR – intervalo interquartil (Q1 e Q3); DP – desvio padrão; p - nível de significância; *p<0,05; IMC – índice de massa corpórea; IPAQ = *International Physical Activity Questionnaire*.

Tabela 10. Comparação da variável “tempo de moradia no município” entre os grupos do estudo.

| | | p |
|--------------------------------------|---------|---------|
| Tempo de moradia no município | E1 - GC | 0,007* |
| | E2 - GC | <0,001* |
| | E2 - E1 | <0,001* |

Legenda: Teste post-hoc de Nemenyi; GC = grupo controle; E1 = grupo experimental 1 (indivíduos expostos entre 0 – 15 anos); E2 = grupo experimental 2 (indivíduos expostos por mais de 15 anos); p - nível de significância; *p<0,05.

5.3 Resultados da variabilidade da frequência cardíaca

Todos os itens das tabelas 11 e 12, que representam os índices lineares e geométricos do domínio do tempo, apresentaram significância estatística, com exceção da variável TINN. Nas análises de post hoc, verificou-se diferenças entre os grupos GC e E2, e E1 e E2 em relação as variáveis RMSSD (p= 0,033; p=0,042), Pnn50 (p=0,030; p=0,042), SD1 (p=0,034; p=0,045) e RRTri (p=0,016; p=0,019), respectivamente. A diferença encontrada na variável SD1/SD2 (p=0,024) foi observada apenas entre os grupos GC e E2, e nas variáveis SDNN (p=0,035) e SD2 (p=0,041) apenas entre os grupos E1 e E2. Não houve diferenças entre o GC e E1 no domínio do tempo. O tamanho de efeito foi grande, para o índice RRTri, médio, para os índices SDNN, RMSSD, Pnn50, SD1 e SD1/SD2, e pequeno para os índices SD2 e TINN.

Tabela 11. Índices lineares da VFC no domínio do tempo dos grupos selecionados.

| Índices da VFC | GC (n=49) | E1 (n=29) | E2 (n=31) | p | Eta quadrado | Tamanho do efeito |
|-----------------------|--------------------------------------|---|---|----------------------|-------------------------|------------------------------|
| SDNN (ms) | Média (IC) 51,3(47,5-55,0) | Média (IC) 53,8(49,3-58,2) | Média (IC) 44,5(38,3-50,6) | 0,033 ^{a*} | 0,062 | Médio |
| RMSSD (ms) | Mediana (IQR) 29(22-39,4) | Mediana (IQR) 29,1(24,9-36,9) | Mediana (IQR) 23,1(15,3-33,0) | 0,019 ^{b*#} | 0,072 | Médio |
| Pnn50 (%) | 8,1(3,4-16,9) | 8,2(5,3-15,0) | 3,2(0,4-12,4) | 0,018 ^{b*#} | 0,073 | Médio |

Legenda: GC = grupo controle; E1 = grupo experimental 1 (indivíduos expostos < 15 anos); E2 = grupo experimental 2 (indivíduos expostos > 15 anos); IQR – intervalo interquartil (Q1 e Q3); IC – intervalo de confiança; p - nível de significância. SDNN - desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms; RMSSD - é a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms; Pnn50 - representa a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms.

a – Teste ANOVA one way após ajuste com transformada box-cox;

b - Teste Kruskal Wallis.

*p<0,05 entre os grupos E1 e E2;

#p<0,05 entre os grupos GC e E2.

Tabela 12. Índices geométricos da VFC no domínio do tempo dos grupos selecionados.

| Índices da VFC | GC (n=49) | E1 (n=29) | E2 (n=31) | p | Eta quadrado | Tamanho do efeito |
|----------------------|--------------------|----------------------|----------------------|---------------------|-----------------|----------------------|
| Média (IC) | | Média (IC) | Média (IC) | | | |
| SD2 (ms) | 68,1(63,2-72,9) | 72,5(66,1-78,8) | 60,5(52,1-68,8) | 0,047 ^{*c} | 0,056 | Pequeno |
| SD1/SD2 (ms) | 0,34(0,30-0,37) | 0,31(0,27-0,35) | 0,27(0,24-0,30) | 0,032 ^{#b} | 0,062 | Médio |
| RRTri (ms) | 13,8(12,6-14,7) | 14,0(12,8-15,1) | 11,5(9,9-13,0) | 0,008 ^{#a} | 0,085 | Grande |
| TINN (ms) | 223,1(207,1-239,0) | 233,6(214,3-252,8) | 198,2(170,8-225,5) | 0,077 ^a | 0,047 | Pequeno |
| Mediana (IQR) | | Mediana (IQR) | Mediana (IQR) | | | |
| SD1 (ms) | 20,5(15,5-27,9) | 20,6(17,6-26,1) | 16,4(10,8-23,4) | 0,021 ^{#d} | 0,071 | Médio |

Legenda: GC = grupo controle; E1 = grupo experimental 1 (indivíduos expostos entre 0 – 15 anos); E2 = grupo experimental 2 (indivíduos expostos por mais de 15 anos); IQR – intervalo interquartil (Q1 e Q3); IC – intervalo de confiança; p - nível de significância; SD1 - desvio padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento ou dispersão de pontos perpendiculares à linha de identidade; SD2 - desvio padrão de intervalos RR contínuos a longo prazo ou dispersão de pontos ao longo da linha de identidade; SD1/SD2 - dispersão de pontos perpendiculares à linha de dispersão identidade de pontos ao longo da identidade da linha; RRTri - índice triangular; TINN - histograma de interpolação triangular de intervalos RR.

a – Teste ANOVA one way;

b – Teste ANOVA one way após ajuste com transformada logarítma;

c – Teste ANOVA one way após ajuste com box-cox;

d - Teste Kruskal Wallis;

*p<0,05 entre os grupos E1 e E2;

#p<0,05 entre os grupos GC e E2.

No domínio da frequência, apenas o índice LFms² apresentou diferença estatisticamente significativa. No teste de post hoc, diferenças entre os grupos E2 e E1 (p=0,041) foi observado, como visto na tabela 13.

Tabela 13. Índices lineares da VFC no domínio da frequência dos grupos selecionados.

| Índices da VFC | GC (n=49) | E1 (n=29) | E2 (n=31) | p | Eta quadrado | Tamanho do efeito |
|-------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|---------------------|--------------------|----------------------|
| Média (IC) | | Média (IC) | Média (IC) | | | |
| LFms² | 822,6(693,2-951,9) | 1052,9(855,0-1250,7) | 787,7(549,1-1026,2) | 0,050 ^{a*} | 0,054 | Pequeno |
| Mediana (IQR) | | Mediana (IQR) | Mediana (IQR) | | | |
| LFnu | 72,3(56,7-79,7) | 75,3(72,7-79,8) | 75,6(68-83) | 0,164 ^c | 0,033 | Pequeno |
| HFms² | 266(159-440) | 261(224-472) | 196(102-375,5) | 0,115 ^c | 0,039 | Pequeno |
| HFnu | 27,7(20,3-43,2) | 24,6(20-27,2) | 24,4(16,8-31,7) | 0,170 | 0,032 ^c | Pequeno |
| LF/HF ms | 2,6(1,3-3,9) | 3,0(2,6-3,9) | 3,1(2,1-4,9) | 0,179 ^b | 0,031 ^c | Pequeno |

Legenda: GC = grupo controle; E1 = grupo experimental 1 (indivíduos expostos < 15 anos); E2 = grupo experimental 2 (indivíduos expostos > 15 anos); IQR – intervalo interquartil (Q1 e Q3); IC – intervalo de confiança; p - nível de significância; LFms² - componente de baixa frequência, em milissegundos; LFnu -

componente de baixa frequência, em unidades normalizadas; HFms² - componente de alta frequência, em milissegundos; HFnu - componente de alta frequência, em unidades normalizadas; LF/HF – relação entre o componente de baixa e alta frequência.

a – Teste ANOVA one way após ajuste com transformada box-cox;

b - Teste Kruskal Wallis;

*p<0,05 entre os grupos E1 e E2.

Em relação a análise simbólica e ES dos residentes dos municípios de Cubatão e Peruíbe, todos os itens apareceram com significância estatística, com exceção do índice 1V. Nas análises de post hoc, verificou-se diferenças entre os grupos GC e E2 nas variáveis 0V (p= 0,014), 2LV (p=0,014) e 2ULV (p=0,015). A variável ES apresentou diferenças entre todos os grupos (GC e E1 p=0,035; GC e E2 p=<0,001; E1 e E2 p=0,029). O tamanho de efeito foi grande, para o índice ES, e médio, para os índices 0V, 2ULV e 2LV.

Tabela 14. Índices da análise simbólica e Entropia de Shannon dos grupos selecionados.

| Índices da VFC | GC (n=49) | E1 (n=29) | E2 (n=31) | p | Eta quadrado | Tamanho do efeito |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------|--------------|-------------------|
| | Média (IC) | Média (IC) | Média (IC) | | | |
| 0V(%) | 25,8(21,8-29,7) | 27,2(23,2-31,1) | 34,2(29,9-38,4) | 0,016* | 0,074 | Médio |
| 1V(%) | 46,3(45-47,5) | 47(45,4-48,5) | 47(45,3-48,6) | 0,684 | 0,007 | Trivial |
| 2LV(%) | 10,3(8,6-11,9) | 9,3(8,1-10,5) | 7,2(5,8-8,5) | 0,016* | 0,079 | Médio |
| 2ULV(%) | 17,6(14,7-20,4) | 16,4(12,8-19,9) | 11,6(9,6-13,5) | 0,016* | 0,074 | Médio |
| ES | 1,3(0,8-1,5) | 1,7(1,5-1,8) | 0,0(0,0-1,4) | <0,001 ^{#+} | 0,207 | Grande |

Legenda: GC = grupo controle; E1 = grupo experimental 1 (indivíduos expostos <15 anos); E2 = grupo experimental 2 (indivíduos expostos > 15 anos); utilizado os Teste de Kruskal Wallis; IQR – intervalo interquartil (Q1 e Q3); IC – intervalo de confiança; p - nível de significância; 0V- padrão sem variação; 1V- padrão com 1 variação; 2LV- padrão com duas variações similares; 2ULV- padrão com duas variações diferentes; ES- Entropia de Shannon.

*p<0,05 entre os grupos GC e E2;

#p<0,05 entre os grupos E1 e E2;

+ p<0,05 entre os grupos GC e E1.

5.4 Fatores associados

Para analisar o comportamento dos índices da VFC de indivíduos expostos a poluição atmosférica considerando a influência das variáveis sociodemográficas como sexo, idade, tempo de moradia no município, tempo de ocupação, escolaridade, ato de fumar, IMC, peso, circunferência abdominal e IPAQ; e clínicas como PAS, PAD, SpO₂, FR e FC, fez-se uma análise de regressão simples e/ou múltipla com todos os

indivíduos do estudo (GC, E1, E2) e também apenas com aqueles expostos à poluição atmosférica por um período $< e > 15$ anos (E1 e E2), considerando os valores dos índices da VFC como variáveis dependentes e as características sociodemográficas e clínicas como variáveis independentes.

A tabela 15 apresenta os resultados das análises de regressão simples e/ou múltipla para todos os indivíduos do estudo (GC, E1, E2). As variáveis dependentes SDNN, RMSSD, SD1 e SD2 demonstraram uma explicação entre 35 e 20% pelas variáveis incluídas nos modelos. Já as variáveis dependentes HFnu, LF/HF, SD1/SD2, TINN e 2ULV demonstraram uma explicação entre 19 e 4% pelas variáveis incluídas nos modelos. Portanto, as variáveis que apresentaram maiores contribuições aos modelos, por terem valores maiores de Beta foram: sexo masculino (com relação positiva para SD2, e relação negativa para HFnu e SD1/SD2) e FC (com relação negativa para SDNN, RMSSD, SD1, TINN e 2ULV). Tiveram contribuições, também, idade (com relação negativa para RMSSD e SD1), PAS (com relação negativa para RMSSD, SD1 e SD1/SD2) e tempo de moradia no município (com relação negativa para TINN).

Tabela 15. Análise de regressão para os índices da VFC e variáveis sociodemográficas e clínicas de todos os indivíduos do estudo.

| Índices | Variáveis | β | p | R^2 |
|---------|--------------|---------|------------|-------|
| SDNN | Intercepto | 91,3 | $<0,001^*$ | 0,20 |
| | FC | -0,53 | $<0,001^*$ | |
| RMSSD | Intercepto | 12,7 | $<0,001^*$ | 0,35 |
| | Idade | -0,02 | 0,005* | |
| | PAS | -0,02 | 0,009 | |
| | FC | -0,05 | $<0,001^*$ | |
| HFnu | Intercepto | 3,43 | $<0,001^*$ | 0,15 |
| | Sexo (masc.) | -0,40 | $<0,001^*$ | |
| LF/HF | Intercepto | 0,73 | $<0,001^*$ | 0,15 |
| | Sexo (masc.) | 0,54 | $<0,001^*$ | |
| SD1 | Intercepto | 10,6 | $<0,001^*$ | 0,35 |
| | FC | -0,04 | $<0,001^*$ | |
| | Idade | -0,02 | 0,005 | |
| | PAS | -0,01 | 0,009 | |
| SD2 | Intercepto | 112,8 | $<0,001^*$ | 0,20 |

| | | | | |
|---------|--------------|--------|---------|------|
| | Sexo (masc.) | 6,92 | 0,045* | |
| | FC | -0,63 | <0,001* | |
| SD1/SD2 | Intercepto | 0,32 | 0,350 | 0,19 |
| | Sexo (masc.) | -0,15 | 0,013* | |
| | PAS | -0,006 | 0,013* | |
| | FC | -0,009 | <0,001* | |
| TINN | Intercepto | 363,1 | <0,001* | 0,13 |
| | TM | -0,98 | 0,048* | |
| | FC | -1,66 | <0,001* | |
| 2ULV | Intercepto | 3,41 | <0,001* | 0,04 |
| | FC | -0,01 | 0,015* | |

Legenda: Utilizado teste de regressão linear simples e/ou múltipla. SDNN - desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms; RMSSD - é a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms; HFnu - componente de alta frequência, em unidades normalizadas; LF/HF – relação entre o componente de baixa e alta frequência; SD1 - desvio padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento ou dispersão de pontos perpendiculares à linha de identidade; SD2 - desvio padrão de intervalos RR contínuos a longo prazo ou dispersão de pontos ao longo da linha de identidade; SD1/SD2 - dispersão de pontos perpendiculares à linha de dispersão identidade de pontos ao longo da identidade da linha; TINN - histograma de interpolação triangular de intervalos RR; 2ULV- padrão com duas variações diferentes; TM – tempo de moradia no município; PAS – pressão arterial sistólica; FC – frequência cardíaca; β - coeficiente de regressão; p - nível de significância; *p<0,05; R^2 - coeficiente de determinação.

Quando apenas os grupos E1 e E2 foram analisados de forma conjunta, as variáveis dependentes SDNN, RMSSD, Pnn50, HFms², SD1, SD2, RRTri e TINN demonstraram uma explicação entre 36 e 27% pelas variáveis incluídas nos modelos. Já as variáveis dependentes LF ms², LF nu, HF nu, LF/HF, SD1/SD2, 0V, 2LV e 2ULV demonstraram uma explicação entre 17 e 7% pelas variáveis incluídas nos modelos. Portanto, as variáveis que apresentaram maiores contribuições aos modelos, por terem valores maiores de Beta foram: sexo masculino (com relação positiva para SDNN, LF nu, LF/HF, SD2 e RRTri e TINN, e relação negativa para HF nu), ato de fumar (com relação positiva para RRTri) e FC (com relação negativa para SDNN, RMSSD, Pnn50, LF ms², HF ms², SD1, SD2, SD1/SD2, RRTri, TINN e 2ULV, e relação positiva para 0V). Tiveram contribuições, também, idade (com relação negativa para HF ms²) e tempo de moradia no município (com relação negativa para RMSSD, Pnn50, SD1, TINN, 2LV e 2ULV), como visto na tabela 16.

Tabela 16. Análise de regressão para os índices da VFC e variáveis sociodemográficas e clínicas de todos os indivíduos do estudo.

| índices | Variáveis | β | p | R² |
|-------------------|------------------|---------------------------|----------|----------------------|
| SDNN | Intercepto | 82,6 | <0,001* | 0,33 |
| | Sexo (masc.) | 10,50 | 0,003* | |
| | FC | -0,50 | <0,001* | |
| RMSSD | Intercepto | 63,4 | <0,001* | 0,35 |
| | TM | -0,23 | 0,024* | |
| | FC | -0,41 | <0,001* | |
| Pnn50 | Intercepto | 7,52 | <0,001* | 0,35 |
| | TM | -0,03 | 0,022* | |
| | FC | -0,05 | <0,001* | |
| LFms ² | Intercepto | 54,4 | <0,001* | 0,17 |
| | FC | -0,33 | <0,001* | |
| HFms ² | Intercepto | 38,9 | <0,001* | 0,33 |
| | Idade | -0,20 | 0,002* | |
| | FC | -0,21 | <0,001* | |
| LFnu | Intercepto | 71,5 | <0,001* | 0,09 |
| | Sexo (masc.) | 5,98 | 0,017* | |
| HFnu | Intercepto | 28,2 | <0,001* | 0,09 |
| | Sexo (masc.) | -5,94 | 0,017* | |
| LF/HF | Intercepto | 0,97 | <0,001* | 0,09 |
| | Sexo (masc.) | 0,32 | 0,018* | |
| SD1 | Intercepto | 44,9 | <0,001* | 0,35 |
| | TM | -0,16 | 0,024* | |
| | FC | -0,74 | <0,001* | |
| SD2 | Intercepto | 109,0 | <0,001* | 0,32 |
| | Sexo (masc.) | 15,00 | 0,002* | |
| | FC | -0,65 | <0,001* | |
| SD1/SD2 | Intercepto | -0,68 | 0,003* | 0,10 |
| | FC | -0,00 | 0,011* | |
| RRTri | Intercepto | 21,8 | <0,001* | 0,36 |
| | Fumar (sim) | 2,45 | 0,030* | |
| | Sexo (masc.) | 2,24 | 0,013* | |
| | FC | -0,13 | <0,001* | |
| TINN | Intercepto | 401,5 | <0,001* | 0,27 |

| | | | | |
|------|------------|-------|---------|------|
| | TM | -1,68 | 0,016* | |
| | FC | -2,02 | 0,001* | |
| 0V | Intercepto | 26,1 | <0,001* | 0,07 |
| | TM | 0,29 | 0,020* | |
| 2LV | Intercepto | 9,75 | <0,001* | 0,08 |
| | TM | -0,09 | 0,020* | |
| 2ULV | Intercepto | 3,58 | <0,001* | 0,17 |
| | FC | -0,01 | 0,017* | |
| | TM | -0,01 | 0,048* | |

Legenda: Utilizado teste de regressão linear simples e/ou múltipla. SDNN - desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms; RMSSD - é a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms; Pnn50 - representa a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms; LFms² - componente de baixa frequência, em milissegundos; LFnu - componente de baixa frequência, em unidades normalizadas; HFms² - componente de alta frequência, em milissegundos; HFnu - componente de alta frequência, em unidades normalizadas; LF/HF - relação entre o componente de baixa e alta frequência; SD1 - desvio padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento ou dispersão de pontos perpendiculares à linha de identidade; SD2 - desvio padrão de intervalos RR contínuos a longo prazo ou dispersão de pontos ao longo da linha de identidade; SD1/SD2 - dispersão de pontos perpendiculares à linha de dispersão identidade de pontos ao longo da identidade da linha; RRTri - índice triangular; TINN - histograma de interpolação triangular de intervalos RR; 0V- padrão sem variação; 2LV- padrão com duas variações similares; 2ULV- padrão com duas variações diferentes; TM - tempo de moradia no município; FC - frequência cardíaca; β - coeficiente de regressão; p - nível de significância; *p<0,05; R² - coeficiente de determinação.

6 DISCUSSÃO

Os resultados demonstraram que o grupo de indivíduos expostos a poluição atmosférica por um período maior de 15 anos (E2) apresentaram menor modulação parassimpática (RMSSD, Pnn50, SD1) e menor VFC global (SDNN, SD2, RRTri, LFms²) quando comparado ao grupo de indivíduos expostos a poluição atmosférica por um período menor de 15 anos (E1). Quando comparados ao grupo controle (GC), resultado semelhante ocorreu: menor modulação parassimpática (RMSSD, Pnn50, SD1, 2LV, 2ULV), menor VFC global (RRTri) e maior modulação simpática (0V).

Nas análises de regressão, tem-se a FC como a variável mais importante e com relação negativa com os índices da VFC que correspondem a modulação parassimpática e global, e relação positiva com índice da VFC que corresponde a modulação simpática. O sexo masculino também contribuiu com relação positiva com os índices da VFC que correspondem a modulação global e negativa com o índice da VFC que corresponde a modulação parassimpática. As demais contribuições comuns nas análises foram: idade e tempo de moradia no município com relações negativas com os índices da VFC que correspondem a modulação parassimpática e global. A variável PAS contribuiu apenas na análise de todos os indivíduos do estudo com relação negativa com os índices da VFC que correspondem a modulação parassimpática e global. Enquanto a variável ato de fumar contribuiu apenas na análise conjunta dos grupos E1 e E2 com relação positiva com o índice da VFC que corresponde a modulação global.

Portanto, FC alta, maior tempo de moradia no município e idade avançada, levam a baixos valores dos índices da VFC que correspondem a modulação parassimpática e global. Além disso, quanto maior o número de indivíduos do sexo masculino, maiores serão os valores dos índices da VFC que correspondem a modulação global e menores os valores dos índices da VFC que correspondem a modulação parassimpática. O ato de fumar contribui para maiores valores do índice da VFC que corresponde a modulação global, enquanto valores baixos da PAS correspondem a maiores valores dos índices da VFC que correspondem a modulação parassimpática.

A literatura afirma que há uma associação entre a exposição a poluição atmosférica, principalmente ao $MP_{2.5}$, e as DCVs, e que os efeitos maléficos na saúde dependem da concentração das partículas e o tempo de exposição. Em recente estudo de coorte prospectivo e metanálise mostrou que a exposição a longo prazo ao MP está ligada a incidência de eventos coronarianos. Um aumento de 5 e 10 $\mu g/m^3$ na média anual de $MP_{2.5}$ e MP_{10} levou um aumento de 13 e 12% em eventos cardíacos, respectivamente, e essa associação persistiu mesmo com baixos níveis de exposição¹³⁹.

Sob o mesmo ponto de vista, a exposição ao MP fino está fortemente associada com mortalidade por doença isquêmica, insuficiência e parada cardíaca, onde o acréscimo de 10 $\mu g/m^3$ nos níveis de $MP_{2.5}$, ocorreu um aumento de 8 a 18% no risco de morte. Interessante mencionar que a exposição a longo prazo ao $MP_{2.5}$ está associada a expansão do intervalo QT, fator de risco para arritmias em pacientes idosos¹⁴⁰. Deste modo, os efeitos do MP nos eventos cardiovasculares podem ser mediados, em parte, por mudanças na repolarização cardíaca. Assim, locais onde apresentam maiores níveis de poluição do ar, podem desencadear alterações fisiopatológicas nos indivíduos que ali vivem^{14, 140}.

A disfunção autonômica de indivíduos saudáveis expostos a poluição atmosférica ocorre, muitas vezes, pela entrada de poluentes gasosos e particulados, juntamente com seus componentes solúveis, no pulmão, ativando reflexos neuronais pulmonares e a inflamação local que levam a uma alteração no SNA¹⁴¹. O MP, por exemplo, afeta a VFC, FC de repouso e PA, sugerindo ativação do impulso simpático¹⁴² e uma queda brusca da VFC devido a diminuição da entrada parassimpática no coração¹⁴³⁻¹⁴⁴. Fatores como sexo, massa corporal, uso de medicamentos, ato de fumar¹⁴⁵, nível de atividade física¹⁴⁶ e as comorbidades associadas ao envelhecimento e má condição de saúde¹⁴⁷, podem também levar a uma condição anormal da VFC. Por sua vez, essas alterações podem conduzir à DCVs e mortalidade^{15, 139}.

Neste estudo, realizou-se análises da VFC em indivíduos saudáveis para evitar possíveis efeitos de doenças sobre a VFC, bem como foram excluídos indivíduos que faziam uso de medicamentos e com 50 anos ou mais de idade, que pudessem

confundir os resultados. Foram, ainda, avaliados os aspectos sexo, idade, nível de atividade física e ato de fumar e os grupos mostraram-se semelhantes.

6.1 Tempo de exposição à poluição atmosférica e VFC

Os índices RMSSD e Pnn50 da VFC são altamente correlacionados ¹⁴⁸, bem como os índices RMSSD e SD1 ¹⁴⁹. Na análise simbólica, os índices 2Vs (2LV, 2ULV) são positivamente correlacionados com o índice Pnn50, e negativamente correlacionados com LFnu e LF/HF ¹⁵⁰ indicando serem marcadores da modulação vagal ⁸². Já os índices SDNN e SD2, que correspondem a modulação global da VFC, apresentam uma correlação quase que perfeita ($r > 0,95$) ¹⁴⁹. A modulação simpática nomeada pelo índice 1V, é negativamente correlacionada com HFnu ¹³⁹. No presente estudo, os resultados demonstraram uma perda do tônus vagal (RMSSD, Pnn50, SD1) no grupo E2 comparado ao grupo E1, o que sugere predomínio da modulação simpática em indivíduos expostos a poluição atmosférica por um período maior de 15 anos. Além disso, o tempo de exposição a poluição atmosférica parece diminuir a VFC global, visto pelos índices SDNN, SD2, RRTri e LFms².

Os estudos que envolvem os efeitos crônicos da poluição atmosférica e a VFC são escassos na literatura. A Sociedade Americana de Cardiologia afirma que existe uma falta de evidências sobre os efeitos a longo prazo da poluição do ar sobre a VFC ¹⁴. No geral, são estudos que envolvem indivíduos com mais de 50 anos de idade e com limitações nas análises quanto aos índices da VFC. Por exemplo, no estudo de Adam et al ¹⁵¹ foi investigado o efeito modificador de polimorfismos em um importante gene marcador pró-inflamatório, a interleucina 6 (IL6), na relação entre a exposição a longo prazo (mais de 10 anos) ao MP₁₀ relacionado ao tráfego (TMP₁₀) e à VFC em indivíduos com mais de 50 anos. Comumente, nenhuma associação do TPM₁₀ na VFC foi encontrada na população em geral (indivíduos com média de idade 60 anos, com sobrepeso, em sua maioria mulheres, não fumantes, inativas e hipertensas). Entretanto, somente os indivíduos portadores de dois alelos G pró-inflamatórios do polimorfismo funcional IL6-174 G/C exibiram uma menor VFC, ou seja, cada aumento de 1 mg/m³ na média anual de TMP₁₀ causou uma redução de 1,8% no SDNN e 3,5% no LF ¹⁵¹.

Em outro estudo, foi investigado os efeitos da exposição prolongada (mais de 10 anos) ao MP_{10} relacionado ao trânsito e VFC em indivíduos idosos saudáveis e que faziam uso de medicamento para tratamento cardiovascular específico. Foram incluídos 1607 indivíduos entre 50 e 72 anos, submetidos ao monitoramento ambulatorial de 24 horas por meio do ECG. Como resultado, não observou-se nenhuma associação entre a VFC e os poluentes atmosféricos tanto na população em geral quanto nos idosos saudáveis. Contudo, a VFC foi associada apenas ao MP_{10} em participantes sob terapia com inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) ($n = 94$). Assim, um incremento de 1 mg/m^3 na média de 10 anos do TMP_{10} foi associado a decréscimos de 14,5% no HF, 4,5% no SDNN, 10,6% na potência total (TP) e um aumento de 9,2% na relação LF / HF ¹⁵².

Mais recentemente, outra pesquisa sobre os efeitos da exposição prolongada (mais de 10 anos) ao MP_{10} relacionado ao trânsito em idosos subdivididos em dois grupos, população geral e sem comorbidade cardiovascular. Uma coorte de 1593 indivíduos com idade ≥ 50 anos, em sua maioria não fumantes, inativos, escolaridade mediana e empregados foram averiguados através do ECG de 24 horas. Não foi observada associação entre a exposição a longo prazo ao TMP_{10} e à VFC na população geral e sem comorbidade cardiovascular. No entanto, alterações na VFC foram demonstradas durante a estratificação do grupo de idosos sem morbidade cardiovascular. Os efeitos do TMP_{10} tornaram-se visíveis em indivíduos não obesos (SDNN: -4,4% $p = 0,05$), e em indivíduos com deleção homozigótica do gene GSTM1 (SDNN: -5.7% $p=0,03$) ¹¹⁹.

Os resultados encontrados nesta tese podem-se somar a esses poucos estudos citados na literatura. Contudo, os achados mostram-se diferentes dos estudos supracitados, com alterações na VFC entre indivíduos expostos à poluição atmosférica por um período maior de 15 anos com aqueles expostos à poluição atmosférica por um período menor 15 anos e grupo controle.

Por outro lado, diversos estudos epidemiológicos têm se concentrado nos efeitos a exposição a curto prazo (aguda) ao MP quando associado a VFC. Wu et al ¹¹³ mediram os efeitos do $MP_{2,5}$ relacionados ao tráfego no veículo (média diária de $56,6 \text{ } \mu\text{g/m}^3$), além de outros poluentes como CO, NO_2 e NO, em uma população jovem ($n =$

11) com aproximadamente 35 anos. Aumentos nas concentrações de massa $MP_{2.5}$ foram relacionados a uma diminuição da VFC, através dos índices SDNN, LF e HF. Além disso, ficou evidenciado que exposições mais baixas ao MP estavam associadas com aumentos na VFC, enquanto exposições mais altas ao MP estavam ligadas à diminuição da VFC. No geral, os resultados de Wu et al ¹¹⁵ sugerem que as diferenças nas respostas da VFC à poluição por MP relacionada ao tráfego podem referir-se a diferenças nos níveis de exposição ¹¹³.

Entretanto, heterogeneidade de respostas entre a exposição ao MP e a VFC de jovens adultos são observados em outros estudos. Por exemplo, em um estudo com jovens carteiros entre 25 e 46 anos expostos ao $MP_{2.5}$ ($61,3 \mu g/m^3$), não foi observado nenhum efeito significativo entre a VFC (SDNN, RMSSD, LF, HF) e o MP ¹⁵³. Da mesma forma, não foi observado nenhuma associação entre o $MP_{2.5}$ e os registros do índice SDNN em 40 jovens residentes saudáveis em uma área metropolitana mexicana ¹⁵⁴. Contrariamente, quando guardas rodoviários nos EUA (entre 23 a 30 anos, $n=9$) expostos ao $MP_{2.5}$ durante turno de trabalho (das 15h às 24 hs) foram avaliados, constatou-se uma associação entre o $MP_{2.5}$ no veículo (média de $24 \mu g/m^3$) e todos os parâmetros da VFC, o SDNN e Pnn50 foram associados positivamente, enquanto HF e LF/HF foram associados negativamente ao $MP_{2.5}$ ¹¹².

Em geral, foi um desafio analisar os achados da associação entre poluição do ar (a logo prazo) e VFC. O tempo prolongado de exposição à poluição atmosférica (mais de 15 anos) não foi considerado nos estudos supracitados, e as amostras eram compostas por idosos com e sem alteração cardíaca, o que pode ter influenciado os resultados da VFC. Além disso, as diferenças nas medidas da VFC e o tipo de monitoramento de poluentes dificultaram as comparações.

6.2 Expostos e não expostos a poluição atmosférica

O presente estudo revelou uma perda do tônus vagal (RMSSD, Pnn50, SD1, 2LV, 2ULV) e modulação global (RRTri), além de uma maior ativação simpática (0V) no grupo E2 quando comparado GC.

Primeiramente, o conhecimento dos valores de referência dos índices da VFC em ambiente controlado de adultos jovens é importante. No estudo de Sammito e Bockelmann ¹⁵⁵ foi coletado a VFC com o uso do ECG, durante um período longo (24 horas), em adultos saudáveis. Como resultado, foi observado diferenças entre os valores dos índices da VFC de acordo com as idades e gênero. Nos homens entre 20-30, 30-40 e 40-50 anos, as variáveis do domínio do tempo apresentaram média de 56,5, 48,9, 41,5 ms para o índice SDNN; 48,1, 40,7 e 33,3 ms para RMSSD; e 19,0, 13,2 e 10,2% para Pnn50, respectivamente. Entre as mulheres, das mesmas faixas etárias, os valores das médias foram menores: 46,3, 42,3 e 33,7 para SDNN; 42,6, 36,5 e 30,0 para RMSSD; 15,0, 11,4 e 6,6% para Pnn50 ¹⁵⁷. Em relação ao domínio da frequência, foi observado os valores de 68,0, 75,4 e 77,0 para LFnu; 31,9, 24,5 e 22,8 para HFnu, e para a variável LF/HF foram 2,1, 3,0 e 3,3 entre os homens de 20-30, 30-40 e 40-50 anos. Já nas mulheres, os valores também foram menores: 61,4, 67,8 e 72,2 para LFnu; 38,5, 32,1 e 27,7 para HFnu; 1,6, 2,1 e 2,6 para LF/HF ¹⁵⁵.

No estudo de Sandercock et al ¹⁴⁶ foi utilizado outro método de coleta. A VFC foi registrada através do uso do cardiófrequencímetro da marca Polar durante um pequeno período (5 a 10 minutos) em adultos jovens, de acordo com a intensidade da prática física. Desta maneira, foi observado média de 55, 75 e 64 ms para SDNN; 56, 78 e 60 ms para RMSSD; 58, 57 e 65 para LFnu; 42, 43 e 35 para HFnu; 6,9, 7,2 e 7,3 ms² para LFms²; 6,5, 6,9 e 6,6 ms² para HFms²; e 2,0, 1,7 e 2,6 para LF/HF em adultos jovens (média de idade 23 anos) de ambos os sexos com baixo, moderado e alto nível de atividade física, respectivamente ¹⁴⁶.

De acordo com o guidelines *“Heart rate variability - Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use”*, os valores do domínio do tempo e da frequência seriam 141 ms para o SDNN, 37 ms para o RMSSD, 54 nu e 1170 ms² para LF, e 29 nu e 975 ms² para HF e a razão entre LF/HF seria entre 1.5 – 2.0 ⁷⁴.

De modo geral, em indivíduos saudáveis é esperado uma predominância da modulação parassimpática no coração durante os momentos de repouso. Em contrapartida, em condição de estresse, há um predomínio da modulação simpática, juntamente com uma diminuição da modulação parassimpática ^{15,156}.

Assim, os valores dos índices, do domínio do tempo e frequência, da VFC de adultos saudáveis demonstrados pela literatura apresentaram-se, em sua maioria, com valores diferentes em relação aos índices da VFC dos indivíduos estudados na presente pesquisa. Acredita-se então, que outra variável tenha influenciado essas alterações, como a exposição à poluição do ar, interferindo de forma negativa na modulação autonômica. Com isso, a VFC pode ser considerada uma ferramenta útil na detecção do risco de DCVs ¹⁵.

Nos estudos de comparação entre indivíduos expostos e não expostos à poluição atmosférica, os valores da VFC apresentaram-se diminuídos nos indivíduos expostos à poluição atmosférica em comparação aqueles não expostos. Bortkiewicz et al ¹⁵⁷ avaliaram a modulação autonômica (ECG de 24 horas) em trabalhadores expostos à partículas finas. O grupo experimental foi formado por 20 trabalhadores do sexo masculino (média de idade de 32 anos; média de exposição de 5 anos) de uma fábrica de cerâmica exposta ao pó (a média geométrica da concentração total de poeira foi de 44 mg/m³ e a concentração do particulado fino em pó foi de 11,5 mg/m³), e o grupo controle composto por 20 trabalhadores (média de idade de 39 anos). Como resultado, os valores de HF foi significativamente maior no grupo exposto (30,3% vs 24,1%), enquanto a razão LF/HF foi significativamente menor no exposto em comparação com grupo de controle (0,88 vs 1,26) ¹⁵⁷.

Em outro estudo, foi investigado mudanças na VFC (no índice SDNN), por meio do ECG, em 12 ratos expostos à poluição atmosférica na Cidade do México. Dois grupos foram analisados: grupo controle, alimentados com ar filtrado (AF), e grupo experimental, expostos à concentrações de partículas finas (PF) do ar poluído da Cidade do México. Após 8 dias/registros, o grupo PF apresentou uma diminuição significativa ($p = 0,028$) nos valores do índice SDNN, porém nenhuma alteração foi vista no grupo AF ($p = 0,752$) ¹⁵⁸.

Weichenthal et al ¹⁵⁹ examinaram a relação entre a poluição do tráfego e alterações agudas na VFC. Quarenta e dois adultos saudáveis pedalarão por 1 hora em rotas de alto e baixo tráfego, e em ambientes fechados. Registros foram coletados antes do ciclismo (grupo controle) e 1-4 horas após o início do ciclismo (grupo experimental). Assim, a cada aumento no poluentes atmosféricos, uma alteração na

VFC foi observada, ou seja, aumentos nos níveis de PUF, NO₂ e O₃ levou a uma diminuição significativa no HF 4 horas após o início da atividade, redução expressiva do SDNN e aumento LF/HF 2 horas após o início do ciclo, e uma diminuição significativa do RMSSD 3 horas após o início do ciclo, respectivamente. Concluiu-se que exposições à poluição do tráfego a curto prazo podem contribuir nas alterações da modulação autonômica nas horas imediatamente após o ciclismo ¹⁵⁹.

Ressalta-se, novamente, que as limitações da literatura relacionadas ao tempo prolongado de exposição à poluição atmosférica, características da população e a análise da VFC impediram uma comparação com os achados nesta pesquisa.

6.3 VFC e fatores associados

Neste estudo, as variáveis estatisticamente correlacionadas com os índices da VFC de todos os indivíduos do estudo (GC, E1, E2 analisados de forma conjunta) foram: sexo, idade, ato de fumar, peso, circunferência abdominal, tempo de moradia no município, FC, PAS e PAD. Já na análise dos grupos experimentais (E1, E2 analisados de forma conjunta) foram: sexo, idade, ato de fumar, tempo de moradia no município e FC. Não houve correlação entre os índices da modulação autonômica da frequência cardíaca e tempo de ocupação, escolaridade, IMC, IPAQ, SpO₂ e FR. Em um recente estudo de revisão sobre os efeitos da poluição atmosférica e VFC, também apontou que as variáveis idade, sexo, FC e ato de fumar, além da massa corporal e uso de medicamentos estão correlacionados e podem influenciar nos valores finais dos índices da VFC ¹⁴⁵.

Na análise de regressão simples e/ou múltipla, em ambas as análises (GC+E1+E2 e E1+E2), as variáveis que apresentaram maiores contribuições aos modelos, por terem valores maiores de Beta, foram: sexo masculino (com relação positiva com os índices da VFC que correspondem a modulação global, e negativa com o índice da VFC que corresponde a modulação parassimpática) e FC (com relação negativa com os índices da VFC que correspondem a modulação parassimpática e global, e relação positiva com índice da VFC que corresponde a modulação simpática). As demais contribuições comuns nas análises foram: idade e tempo de moradia no

município (com relações negativas com os índices da VFC que correspondem a modulação parassimpática e global). A variável PAS contribuiu apenas na análise entre os grupos GC, E1 e E2 com relação negativa com os índices da VFC que correspondem a modulação parassimpática e global. E a variável ato de fumar contribuiu na análise entre os E1 e E2 com relação positiva com o índice da VFC que corresponde a modulação global.

A variável sexo (masculino) mostrou-se inversamente associada com o índice HFnu, que representa a modulação parassimpática, e positivamente associada aos índices da VFC global (SDNN, LFnu, LF/HF, RRTri, TINN e SD2). A literatura afirma que homens jovens exibem uma modulação vagal e simpática mais alta quando comparado com mulheres da mesma idade, principalmente pelo aumento do LF e diminuição do HF ¹⁶⁰. O mesmo panorama é visto em homens de meia idade (aumento do LF e diminuição do HF e LF/HF) quando comparado com mulheres da mesma idade ¹⁶¹⁻¹⁶². Os achados desta pesquisa corroboram com os estudos supracitados, mesmo apresentando uma população de mediana entre 25-30 anos.

Já a FC contribuiu com relação negativa com os índices da VFC que correspondem a modulação parassimpática e global, e relação positiva com índice da VFC que corresponde a modulação simpática, indicando que quanto maior a FC, menor modulação parassimpática e global, e maior modulação simpática. Sabe-se que a FC, em qualquer momento, representa o efeito do débito neural parassimpático, que atuam na redução da FC, e dos nervos simpáticos, que aceleram sua resposta. Assim, a atividade parassimpática predomina quando a FC está abaixo ou próximo dos valores basais como durante as atividades diárias normais, repouso ou sono. Quando a FC está acima de 100 bpm, o equilíbrio relativo muda e a atividade simpática predomina. Portanto, a FC reflete o equilíbrio relativo entre os sistemas simpático e parassimpático. De modo geral, a média da FC em pessoas saudáveis é de aproximadamente 73 bpm, valores mais altos podem refletir como um marcador independente de mortalidade ⁶⁸. Vale destacar que, à medida que a FC aumenta, há menos tempo entre os batimentos cardíacos para que a variabilidade ocorra, portanto a VFC diminui. Em FCs mais baixas, há mais tempo entre os batimentos cardíacos e a variabilidade naturalmente aumenta. Além disso, outros fatores podem influenciar a FC como estresse e atividade física ⁶⁸.

A variável idade correlaciona-se negativamente com a VFC, e é considerada um forte e independente preditor de problemas de saúde futuros em pessoas saudáveis ⁶⁸. Os grupos GC, E1 e E2 não apresentaram diferenças estatísticas nas medianas das idades, no entanto essa variável contribuiu de forma negativa com os índices da VFC que correspondem a modulação parassimpática (RMSSD, SD1, HFms²). Similar resultado foi visto no estudo de Abhishekh et al ¹⁶³, que analisou 189 sujeitos saudáveis através do ECG de curta-duração, utilizando os índices do domínio do tempo e da frequência. Os índices SDNN e RMSSD correlacionaram-se negativamente com a idade, sugerindo diminuição da regulação autonômica do coração com o aumento da idade (SDNN: $r = -0,444$, $p < 0,01$; RMSSD: $r = -0,552$, $p < 0,01$); similarmente o HFnu foi correlacionado negativamente ($r = -0,167$, $p = 0,02$), denotando a perda do tônus vagal com o envelhecimento. Já a razão LF/HF correlacionou-se positivamente ($r = 0,19$, $p < 0,01$), sugerindo um aumento relativo da atividade simpática com a idade. Assim, os resultados do estudo demonstraram que há redução global no controle autonômico do coração com o aumento da idade, através da predominância da modulação simpática e diminuição vagal com o processo de envelhecimento ¹⁶³. Esse fenômeno pode ser explicado pela falta de regulação nos sistemas de controle fisiológico através da perda de neurônios na região encefálica e na medula espinhal com o avançar da idade ⁶⁸.

Na análise conjunta dos grupos GC, E1 e E2, a PAS contribuiu negativamente com os índices RMSSD, SD1 e SD1/SD2, que correspondem a modulação parassimpática e global. Tal fato pode ser explicado pois a PA parece ser influenciada por alterações na resposta do barorreflexo ¹⁶⁴. Hesse et al ¹⁶⁵ descobriram que a sensibilidade do barorreflexo foi inversamente correlacionada com a média de 24 horas da PA ($R = 0,49$; $p < 0,001$) e positivamente com a VFC ($R = 0,33$; $p = 0,02$); demonstrando que existe uma associação estabelecida entre os dois. Em particular, os barorreceptores fornecem estímulos excitatórios aos neurônios pré-ganglionares vagais cardíacos e, a VFC é reduzida naqueles com baixa sensibilidade do barorreflexo ¹⁶⁴⁻¹⁶⁵.

Já na análise conjunta dos grupos E1 e E2, o ato de fumar contribuiu positivamente com o índice RRTri, que correspondem na modulação global da VFC. Resultados semelhantes podem ser vistos na literatura. Estudos demonstraram uma redução na modulação parassimpática e um aumento simpático/global através dos

índices, LF, HF e LF/HF, da VFC em fumantes durante o repouso ¹⁶⁶⁻¹⁶⁷. Outros autores investigaram o efeito do cigarro/ fumo entre jovens saudáveis e não fumantes (ambos os sexos e com média de idade de 35 anos), e observaram uma redução na modulação parassimpática vista pelos índices RMSSD e HF ¹⁶⁸. A nicotina ¹⁶⁹ parece ser o principal componente responsável pelos efeitos do fumo no sistema cardiovascular por intermédio da estimulação e bloqueio dos gânglios autonômicos; liberação de catecolaminas medulares; estimulação de adrenalina, quimiorreceptores do corpo carotídeo e barorreceptores aórticos; além da ação direta no sistema nervoso central ¹⁷⁰⁻¹⁷¹.

7 LIMITAÇÕES

Algumas limitações que devem ser consideradas. Algumas correlações não puderam ser realizadas como, por exemplo, entre as características ambientais e VFC, devido ao pequeno tamanho de amostra referente as características ambientais. Outra restrição foi a perda amostral, cerca de 54 exclusões (33,1% de perda amostral) em razão, principalmente, a erros na VFC. Assim, recomenda-se um acréscimo de 35% no cálculo amostral em futuras pesquisas envolvendo indivíduos expostos a poluição atmosférica. Ademais, não foi realizada a coleta de outros poluentes, por motivo de falta de estrutura física, o que possibilitaria demonstrar com mais precisão a exposição dos diferentes poluentes nos indivíduos estudados.

8 PODER DO ESTUDO

Efeitos desejados devem ser destacados, como a utilização de novos métodos de análise não linear da VFC, como a análise simbólica e Entropia de Shannon, que revelaram-se ser capaz de identificar alterações autonômicas nos indivíduos expostos à poluição atmosférica a longo prazo, podendo ser utilizada para avaliação e acompanhamento desta população. No entanto, considerando o reduzido número de estudos com essa temática utilizando métodos não tradicionais da VFC, novas pesquisas devem ser incentivadas, para que mais informações possam ser divulgadas a respeito deste método em outras faixas etárias e populações.

CONCLUSÃO

9 CONCLUSÃO

Conclui-se que:

- I. O grupo de indivíduos expostos à poluição atmosférica por um período maior de 15 anos apresentaram menor modulação parassimpática, menor VFC global e maior modulação simpática quando comparado ao grupo controle. E quando comparado ao grupo de indivíduos expostos à poluição atmosférica por um período menor de 15 anos ocorreu uma menor modulação parassimpática e menor VFC global.
- II. As características sociodemográficas e clínicas que influenciaram nos índices da modulação autonômica da frequência cardíaca em indivíduos expostos à poluição atmosférica foram: sexo masculino, FC, idade, tempo de moradia no município, ato de fumar e PAS.

As descobertas desta pesquisa sugerem que os indivíduos expostos à poluição atmosférica por um período maior de 15 anos apresentaram um desequilíbrio autonômico e um maior risco de desenvolvimento de DCV.

REFERÊNCIAS

10 REFERÊNCIAS

1. GBD 2017 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392 (10159): 1923–94. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
2. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*. 2017; 389 (10082): 1907-18. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
3. Nemery B, Hoet PHM, Nemmar A. The meuse valley fog of 1930: an air pollution disaster. *Lancet*. 2001; 357 (9257): 704-8. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04135-0
4. Helfand WH, Lazarus J, Theerman P. Donora, Pennsylvania: an environmental disaster of the 20th century. *Am J Public Health*. 2001; 91(4): 553-3. PMID: 11291362.
5. Logan WPD. Mortality from fog in London, January, 1956. *Br Med J*. 1956; 1 (4969): 722-5. doi: 10.1136/bmj.1.4969.722.
6. Lelieveld J, Evans JS, Fnais M, Giannadaki D, Pozzer A. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. *Nature*. 2015; 525 (7569): 367-71. doi: 10.1038/nature15371.
7. Di Q, Dominici F, Schwartz JD. Air Pollution and Mortality in the Medicare Population. *N Engl J Med*. 2017; 377 (15): 1498-9. doi: 10.1056/NEJMc1709849.
8. Wang Q, Wang J, Zhou J, Ban J, Li T. Estimation of PM2.5-associated disease burden in China in 2020 and 2030 using population and air quality scenarios: a modelling study. *Lancet Planet Health*. 2019; 3: 71-80. doi: 10.1016/S2542-5196(18)30277-8.
9. Zhanga K, Battermanb S. Air pollution and health risks due to vehicle traffic. *Sci. Total Environ*. 2013; 0: 307–16. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.01.074.
10. Nogueira JB. Poluição Atmosférica e Doenças Cardiovasculares. *Rev Port Cardiol*. 2009; 28 (6):715-33. Disponível em: < <https://www.yumpu.com/pt/document/view/26478521/poluicao-atmosferica-e-doencas-cardiovasculares-56>>.
11. Pražnikar ZL, Pražnikar J. The effect of particulate matter air pollution on respiratory health and on the cardiovascular system. *Slovenian Journal of Public Health*. 2012; 51(3):190-9. doi: 10.2478/v10152-012-0022-z.
12. Anderson JO, Thundiyil JG, Stolbach A. Clearing the Air: A Review of the Effects of Particulate Matter Air Pollution on Human Health. *J Med Toxicol*. 2012; 8 (2):166–75. doi: 10.1007/s13181-011-0203-1.
13. Arbex MA, Santos UP, Martins LC, Saldiva PHN, Pereira LAA, Braga ALF. Air pollution and the respiratory system. *J Bras Pneumol*. 2012, 38(5): 643-55. doi: 10.1590/S1806-37132012000500015.
14. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 121 (21): 2331-78. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181d8e1.

15. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009; 24 (2): 205-17. doi: 10.1590/S0102-76382009000200018.
16. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the Polar S810 heart rate monitor measure to measure R-R intervals. *Rest Med Sci Sports Exerc*. 2006; 38 (5): 887-93. doi: 10.1249/01.mss.0000218135.79476.9c
17. Oliveira JRC, Base LH, Abreu LC, Raimundo RD, Ferreira C. Effects of Air Pollution on the Autonomic Cardiac Modulation: A Literature Review. *Med - Clin Res & Rev*. 2018; 2(1): 1-5. doi: 10.33425/2639-944X.1038.
18. Brasil. Lei Federal nº 6.938, de 31 de agosto de 1981. Política Nacional do Meio Ambiente. Diário Oficial da União 02 de setembro de 1981.
19. Schivartche F, Mota LD. Poluição urbana: as grandes cidades morrem, você pode salvá-las. São Paulo: Editora Terceiro Nome: Mostarda Editora, 2005.
20. Conselho Nacional do Meio Ambiente – Conama (Brasil). Resolução nº 3, de 28 de junho de 1990. Dispõe sobre padrões de qualidade do ar, previstos no PRONAR. Diário Oficial da União. 22 Agosto 1990; seção 1: 15937-15939.
21. World Health Organization. Sixty-eighth World Health Assembly - Health and the Environment: Addressing the health impact of air pollution. Publicado em 26 de maio de 2015. [Acesso em: 1 de abril de 2019]. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_Jour4-en.pdf>.
22. Zheng S, Pozzer A, Cao CX, Lelieveld J. Long-term (2001–2012) concentrations of fine particulate matter (PM_{2.5}) and the impact on human health in Beijing, China. *Atmos Chem Phys*. 2015; 15, 5715-25. doi: 10.5194/acp-15-5715-2015.
23. Pope CA, Ezzati M, Cannon JB, Allen RT, Jerrett M, Burnett RT. Mortality risk and PM_{2.5} air pollution in the USA: an analysis of a national prospective cohort. *Air Qual Atmos Health*. 2018; 11 (3): 245-52. <https://doi.org/10.1007/s11869-017-0535-3>.
24. Branco SM. O Fenômeno Cubatão. São Paulo: Convênio CETESB / ASCETESB, 1984.
25. Rumel D, Riedel LF, Latorre MR, Duncan BB. Infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral associados à alta temperatura e monóxido de carbono em área metropolitana do sudeste do Brasil. *Rev Saúde Públ*. 1993; 27(1):15-22. doi: 10.1590/S0034-89101993000100003.
26. Freitas C, Bremner SA, Gouveia N, Pereira LAA, Saldiva PHN. Internações e óbitos e sua relação com a poluição atmosférica em São Paulo, 1993 a 1997. *Rev Saúde Públ*. 2004; 38(6):751-7. doi: 10.1590/S0034-89102004000600001.
27. Bakonyi SMC, Danni-Oliveira IM, Martins LC, Braga ALF. Poluição atmosférica e doenças respiratórias em crianças na cidade de Curitiba, PR. *Rev Saúde Públ*. 2004; 38(5): 695-700. doi: 10.1590/S0034-89102004000500012.
28. Sousa SI, Pires JC, Martins EM, Fortes JD, Alvim-Ferraz MC, Martins FG. Short-term effects of air pollution on respiratory morbidity at Rio de Janeiro--Part II: health assessment. *Environ Int*. 2012; 43:1-5. doi: 10.1016/j.envint.2012.02.004.
29. Braga AL, Pereira LAA, Procópio M, André PA, Saldiva PHN. Association between air pollution and respiratory and cardiovascular diseases in Itaboraí, Minas Gerais State, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2007; 23(Suppl 4): S570-8. doi: 10.1590/S0102-311X2007001600017.

30. Mascarenhas MDM, Vieira LC, Lanzieri TM, Leal AP, Duarte AF, Hatch DL. Poluição atmosférica devida à queima de biomassa florestal e atendimentos de emergência por doença respiratória em Rio Branco, Brasil - Setembro, 2005. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(1):42-6. doi: 10.1590/S1806-37132008000100008.
31. Dapper SN, Spohr C, Zanini RR. Poluição do ar como fator de risco para a saúde: uma revisão sistemática no estado de São Paulo. *Estud Av*. 2016; 30 (86): 83-97. doi: 10.1590/S0103-40142016.00100006.
32. Couto JM. Entre estatais e transnacionais: o polo industrial de Cubatão. Campinas, SP. Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Economia; 2003. Disponível em: <<http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/285867>>. Acesso em: 3 ago. 2018.
33. Ferreira LC. Os fantasmas do vale: representações e modos de ação social em Cubatão, SP. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Filosofia e Ciências Humanas; 1991. Disponível em: <<http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/281813>>. Acesso em: 13 jul. 2018.
34. Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental (CETESB). Controle da poluição ambiental em Cubatão: resultados – julho/83 a julho/86. São Paulo: 1986.
35. Silva WAV. Democracia, participação social e meio ambiente: a participação da população pessoense na defesa da barreira do cabo branco. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Paraíba; 2017. Disponível em: <<https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/11380/1/WAVS07062017.pdf>>. Acesso em: 10 maio. 2019.
36. Ferreira CC, Torres FR, Borges WR. Cubatão: Caminhos da história. .1ª Edição. Cubatão: Ed. do Autor, 2007.
37. Spektor DM, Hofmeister VA, Artaxo P, Brague JA, Echelar F, Nogueira DP, et al. Effects of heavy industrial pollution on respiratory function in the children of Cubatão, Brazil: a preliminary report. *Environ Health Perspect*. 1991; 94:51-4. doi: 10.1289/ehp.94-1567962.
38. Jasinski R, Pereira LAA, Braga ALF. Air pollution and pediatric hospital admissions due to respiratory diseases in Cubatão, São Paulo State, Brazil, from 1997 to 2004. *Cad. Saúde Pública*. 2011; 27(11): 2242-52. doi: 10.1590/S0102-311X2011001100017.
39. Nardocci AC, Freitas CU, Leon ACMP, Junger WL, Gouveia NC Air pollution and respiratory and cardiovascular diseases: a time series study in Cubatão, São Paulo State, Brazil *Cad. Saúde Pública*. 2013, 29(9):1867-76. doi: 10.1590/0102-311X00150012.
40. Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental (CETESB). Relatório: Qualidade do ar no Estado de São Paulo. 2017. [Acesso em 3 abril 2019]. Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/ar/publicacoes-relatorios/>
41. Assembléia Legislativa do Estado de São Paulo. Decreto nº 59.113, de 23 de Abril de 2013. Estabelece novos padrões de qualidade do ar e dá providências correlatas. Diário Oficial: República Federativa do Brasil. 24 abr 2013.

42. Environmental Protection Agency (EPA) [homepage na internet]. National Ambient Air Quality Standards Table [acesso em 03 abr 2019]. Disponível em: <https://www.epa.gov/criteria-air-pollutants/naaqs-table>
43. Pedersen M, Halldorsson TI, Olsen SF, Hjortebjerg D, Ketzel M, Grandström C, et al. Impact of Road Traffic Pollution on Pre-eclampsia and Pregnancy-induced Hypertensive Disorders. *Epidemiology*. 2017; 28(1): 99-106. doi: 10.1097/EDE.0000000000000555.
44. Lavigne E, Yasseen AS 3rd, Stieb DM, Hystad P, van Donkelaar A, Martin RV, et al. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: Differences by maternal comorbidities. *Environ Res*. 2016; 148: 457-66. doi: 10.1016/j.envres.2016.04.026.
45. Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2012; 117:100-11. doi: 10.1016/j.envres.2012.05.007.
46. Wong CM, Tsang H, Lai HK, Thomas GN, Lam KB, Chan KP, et al. Cancer Mortality Risks from Long-term Exposure to Ambient Fine Particle. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016; 25(5): 839-45. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0626.
47. Chung JW, Bang OY, Ahn K, Park SS, Park TH, Kim JG, et al. Air Pollution Is Associated With Ischemic Stroke via Cardiogenic Embolism. *Stroke*. 2017; 48(1):17-23. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015428.
48. Shrey K, Suchit A, Deepika D, Shruti K, Vibha R. Air pollutants: the key stages in the pathway towards the development of cardiovascular disorders. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2011; 31(1):1-9. doi: 10.1016/j.etap.2010.09.002.
49. Braga A, Pereira LAA, Böhm GM, Saldiva PHN. Poluição atmosférica e saúde humana. *Rev USP*. 2001; 51: 58-71. doi: 10.11606/issn.2316-9036.v0i51p58-71.
50. Kelly FJ, Fussell JC. Air pollution and airway disease. *Clin Exp Allergy*. 2011; 41(8): 1059-71. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03776.x.
51. Routledge HC, Ayres JG. Air pollution and the heart. *Occup Med*. 2005; 55: 439-47. doi:10.1093/occmed/kqi136.
52. Lombardi SEM, Prado GF, Filho MT, Santos UP. Poluição do ar e efeitos cardiorrespiratórios: a importância na prática clínica. *Rev Hipertensão*. 2010; 13(4): 201-25. Disponível em: < <https://docplayer.com.br/9276777-Revista-sbh-sbh-org-br-sociedade-brasileira-hipertensao-issn-1809-4260-outubro-novembro-e-dezembro-de-2010-ano-13-volume-13-numero-4.html>>.
53. Salvi S. Health effects of ambient air pollution in children. *Paediatr Respir Rev*. 2007; 8(4): 275-80. doi: 10.1016/j.prrv.2007.08.008.
54. Gouveia N; Freitas CU; Martins LC; Marcilio IO. Hospitalizações por causas respiratórias e cardiovasculares associadas à contaminação atmosférica no município de São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2006; 22 (12): 2669-77. doi: 10.1590/S0102-311X2006001200016.
55. Brunekreef B, Beelen R, Hoek G, Schouten L, Bausch-Goldbohm S, Fischer P, et al. Effects of long-term exposure to traffic-related air pollution on respiratory and cardiovascular mortality in the Netherlands: The NLCS-AIR Study. *Res Rep Health Eff Inst*. 2009; (139): 5-71; discussion 73-89. PMID: 19554969.

56. World Health Organization (WHO). Seven million premature deaths annually linked to air pollution, March 2014. [Acesso em 3 abr 2019]. Disponível em: <<https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/air-pollution/en/>>.
57. Sergeev AV, Carpenter DO. Hospitalization rates for coronary heart disease in relation to residence near áreas contaminated with persistent organic pollutants and other pollutants. *Environ Health Perspect.* 2005; 113(6):756-61. doi: 10.1289/ehp.7595.
58. Sinha N, Saran R, Hasan M. World Heart Day - creating heart healthy environments. *Indian J Med Res.* 2014; 140(3): 327-29. PMID: 25366196.
59. Wang C, Tu Y, Yu Z, Lu R. PM2.5 and Cardiovascular Diseases in the Elderly: An Overview. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2015; 12 (7): 8187-97. doi: 10.3390/ijerph120708187.
60. Duffin R, Mills NL, Donaldson K. Nanoparticles - a thoracic toxicology perspective. *Yonsei Med J.* 2007; 48(4): 561-72. doi: 10.3349/ymj.2007.48.4.561.
61. Terzano C, Di Stefano F, Conti V, Graziani E, Petroianni A. Air pollution ultrafine particles: toxicity beyond the lung. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010; 14: 809-21. PMID: 21222367.
62. Brook RD, Rajagopalan S. Particulate matter, air pollution, and blood pressure. *J Am Soc Hypertens.* 2009; 3(5): 332-50. doi: 10.1016/j.jash.2009.08.005.
63. Shannaha JH, Kodavanti UP, Brown JM. Manufactured and airborne nanoparticle cardiopulmonary interactions: a review of mechanisms and the possible contribution of mast cells. *Inhal Toxicol.* 2012; 24(5): 320–39. doi: 10.3109/08958378.2012.668229.
64. McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharml Educ.* 2007; 71(4): 78. PMID: 17786266.
65. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica, 12º ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
66. Machado AB. Neuroanatomia funcional, [SI]: Atheneu, 2005.
67. Moyes CD, Schulte PM. Princípios de Fisiologia Animal, 2º ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.
68. McCraty R, Shaffer F. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Glob Adv Health Med.* 2015; 4(1):46-61. doi: 10.7453/gahmj.2014.073.
69. Thayer JF, Sternberg E. Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1088: 361-72. doi: 10.1196/annals.1366.014.
70. Aires MM. Fisiologia, 3º ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2008.
71. Franchini KG, Cowley AW. Autonomic control of cardiac function. Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA. Primer on the Autonomic Nervous System. 2º ed. London: Academic Press; 2004. p. 134-138.
72. Li JKJ. Series on Bioengineering & Biomedical Engineering: Dynamics of the vascular system. Vol 1. Singapura: World Scientific; 2004.

73. Xiao X, Mullen TJ, Mukkamala R. System identification: a multi-signal approach for probing neural cardiovascular regulation. *Physiol Meas*. 2005; 26(3): R41-71. doi: 10.1088/0967-3334/26/3/R01.
74. Task Force of Eur Soc. Cardiology the North Am Society of Pacing electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996; 93:1043-65. doi: 10.1161/01.CIR.93.5.1043.
75. Williams DP, Hill LK, Koenig J, Thayer JF. Examining the Association between the Low-to-High-Frequency Ratio and Impedance Derived Measures of Cardiac Autonomic Balance and Regulation. *Biomed Sci Instrum*. 2006. Acesso em: 5 abr 2019. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/301350408_Examining_the_Association_between_the_Low-to-High-Frequency_Ratio_and_Impedance_Derived_Measures_of_Cardiac_Autonomic_Balance_and_Regulation.
76. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust*. 1978; 2(2): 52-3. PMID: 713911.
77. Huikuri HV, Jokinen V, Syväne M, Nieminen MS, Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, et al. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19(8):1979-85. PMID: 10446081.
78. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Abedini S, Hansen JF. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J*. 2004; 25(5): 363-70. doi: 10.1016/j.ehj.2003.12.003.
79. Zanobetti A; Gold DR; Stone PH; Suh HH; Schwartz J; Coull BA. et al. Reduction in Heart Rate Variability with Traffic and Air Pollution in Patients with Coronary Artery Disease. *Environ Health Perspect*. 2010; 118(3); 324-30. doi: 10.1289/ehp.0901003.
80. Schneider A, Hampel R, Mulli AI, Zareba W, Schmidt G, Schneider R, et al. Changes in deceleration capacity of heart rate and heart rate variability induced by ambient air pollution in individuals with coronary artery disease. *Part Fibre Toxicol*. 2010; 7(29): 1-12. doi: 10.1186/1743-8977-7-29.
81. Hartog JJ, Lanki T, Timonen KL, Hoek G, Janssen NAH, Mulli AI, et al. Associations between PM2.5 and heart rate variability are modified by particle composition and beta-blocker use in patients with coronary heart disease. *Environ Health Perspect*. 2009; 117(1): 105-11. doi: 10.1289/ehp.11062.
82. Lombardi F, Stein PK. Origin of Heart Rate Variability and Turbulence: An Appraisal of Autonomic Modulation of Cardiovascular Function. *Front Physiol*. 2011; 2: 95. doi: 10.3389/fphys.2011.00095.
83. Williams DP, Jarczok MN, Ellis RJ, Hillecke TK, Thayer JF, Koenig J1. Two-week test-retest reliability of the Polar® RS800CX™ to record heart rate variability. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2017; 37(6) :776-81. doi: 10.1111/cpf.12321.
84. Vanderlei LCM, Silva RA, Pastre CM, Azevedo FM, Godoy MF. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. *Braz J Med Biol Res*. 2008; 41(10): 854-9. doi: 10.1590/S0100-879X2008005000039.
85. Ernst G. Heart-Rate Variability—More than Heart Beats? *Front Public Health*. 2017; 5: 240. doi: 10.3389/fpubh.2017.00240.

86. Makikallio TH, Høiber S, Køber L, Torp-Pedersen C, Peng CK, Goldberger AL, et al. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1999; 83(6): 836-9. PMID: 10190395.
87. Huikuri HV, Makikallio TH, Perkiomaki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol.* 2003; 36 (9):95-9. PMID: 14716599.
88. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput.* 2006; 44 (12): 1031-51. doi: 10.1007/s11517-006-0119-0.
89. Khaled AS, Owis MI, Mohamed ASA. Employing time-domain methods and poincaré plot of heart rate variability signals to detect congestive heart failure. *BIME JI.* 2006; 6 (1): 35-41. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/253138855_Employing_Time-Domain_Methods_and_Poincare_Plot_of_Heart_Rate_Variability_Signals_to_Detect_Congestive_Heart_Failure>.
90. Higgins JP. Nonlinear systems in medicine. *Yale J Biol Med.* 2002; 75 (5-6): 247-60. PMCID: PMC2588816.
91. Porta A, Guzzetti S, Montano N, Furlan R, Pagani M, Malliani A, et al. Entropy, entropy rate and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2001; 48(11): 1282–91. doi: 10.1109/10.959324.
92. Porta A, Di Rienzo M, Wessel N, Kurths J. Addressing the complexity of cardiovascular Regulation. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci.* 2009; 367:1215-8. doi: 10.1098/rsta.2008.0292.
93. Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Della Bella P, et al. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation.* 2005, 112: 465-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.518449
94. Godoy MF. Nonlinear Analysis of Heart Rate Variability: A Comprehensive Review. *J Cardiol Ther.* 2016; 3(3): 528-33. Disponível em: <<http://www.ghrnet.org/index.php/jct/article/view/1724/1987>>.
95. Pope CA 3rd, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc.* 2006; 56(6): 709-42. PMID: 16805397.
96. Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the expert panel on population and prevention science of the American Heart Association. *Circulation.* 2004; 109 (21): 2655–71. doi: 10.1161/01.CIR.0000128587.30041.C8.
97. Schwartz, J., 1994. Air pollution and daily mortality: a review and meta-analysis. *Environ. Res.* 1994; 64 (1): 36–52. doi: 10.1006/enrs.1994.1005.
98. Mustafic H, Jabre P, Caussin C, Murad MH, Escolano S, Tafflet M, et al. Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012; 307(7): 713–21. doi: 10.1001/jama.2012.126.

99. Bhaskaran K, Hajat S, Haines A, Herrett E, Wilkinson P, Smeeth L. Effects of air pollution on the incidence of myocardial infarction. *Heart*. 2009; 95(21): 1746–59. doi: 10.1136/hrt.2009.175018.
100. Shah ASV, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, et al. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 350: h1295. doi: 10.1136/bmj.h1295.
101. Shah ASV, Langrish JP, Nair H, McAllister DA, Hunter A, Donaldson K, et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013; 382(9897): 1039–48. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60898-3.
102. Sullivan JH, Schreuder AB, Trenga CA, Liu SL, Larson TV, Koenig JQ, et al. Association between short term exposure to fine particulate matter and heart rate variability in older subjects with and without heart disease. *Thorax*. 2005; 60(6): 462–6. doi: 10.1136/thx.2004.027532.
103. Berger A, Zareba W, Schneider A, Rückerl R, Ibaldo-Mulli A, Cyrys J, et al. Runs of ventricular and supra-ventricular tachycardia triggered by air pollution in patients with coronary heart disease. *J Occup Environ Med*. 2006; 48 (11): 1149–58. doi: 10.1097/01.jom.0000245921.15916.03.
104. Franchini M, Mannucci PM. Thrombogenicity and cardiovascular effects of ambient air pollution. *Blood*. 2011; 118 (9): 2405–12. doi: 10.1182/blood-2011-04-343111.
105. Nelin TD, Joseph AM, Gorr MW, Wold LE. Direct and indirect effects of particulate matter on the cardiovascular system. *Toxicol. Lett*. 2012; 208 (3): 293–9. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.11.008.
106. Brook RD. Is air pollution a cause of cardiovascular disease? Updated review and controversies. *Rev Environ Health*. 2007; 22 (2): 115–37. PMID: 17894203.
107. Wheeler A, Zanobetti A, Gold DR, Schwartz J, Stone P, Suh HH. The relationship between ambient air pollution and heart rate variability differs for individuals with heart and pulmonary disease. *Environ Health Perspect*. 2006; 114(4): 560–6. doi: 10.1289/ehp.8337.
108. Fan AF, Meng Q, Weisel C, Laumbach R, Ohman-Strickland P, Shalat S, et al. Acute exposure to elevated PM_{2.5} generated by traffic and cardiopulmonary health effects in healthy older adults. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2009; 19(5): 525–33. doi: 10.1038/jes.2008.46.
109. Pope CA, Hansen ML, Long RW, Nielsen KR, Eatough NL, Wilson WE, et al. Ambient particulate air pollution, heart rate variability, and blood markers of inflammation in a panel of elderly subjects. *Environ Health Perspect*. 2004; 112(3): 339–45. doi: 10.1289/ehp.6588.
110. Weichenthal S, Hatzopoulou M, Goldberg MS. Exposure to traffic-related air pollution during physical activity and acute changes in blood pressure, autonomic and micro-vascular function in women: a cross-over study. *Part Fibre Toxicol*. 2014; 11: 70. doi: 10.1186/s12989-014-0070-4.

111. Shields KN, Cavallari JM, Hunt MJ, Lazo M, Molina M, Molina L, et al. Traffic-related air pollution exposures and changes in heart rate variability in Mexico City: a panel study. *Environ Health*. 2013; 12:7. doi: 10.1186/1476-069X-12-7.
112. Riediker M, Cascio WE, Griggs TR, Herbst MC, Bromberg PA, Neas L, et al. Particulate matter exposure in cars is associated with cardiovascular effects in healthy young men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(8): 934-40. doi: 10.1164/rccm.200310-1463OC.
113. Wu S, Deng F, Niu J, Huang Q, Liu Y, Guo X. Association of heart rate variability in taxi drivers with marked changes in particulate air pollution in Beijing in 2008. *Environ Health Perspect*. 2010 Jan;118(1):87-91. doi: 10.1289/ehp.0900818.
114. Liao D, Duan Y, Whitsel EA, Zheng ZJ, Heiss G, Chinchilli VM, et al. Association of Higher Levels of Ambient Criteria Pollutants with Impaired Cardiac Autonomic Control: A Population-based Study. *Am J Epidemiol*. 2004; 159: 768–77. PMID: 15051586.
115. Nyhan M, McNabola A, Misstear B. Comparison of particulate matter dose and acute heart rate variability response in cyclists, pedestrians, bus and train passengers. *Sci Total Environ*. 2014; 468-9: 821-31. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.08.096.
116. Liu WT, Ma CM, Liu IJ, Han BC, Chuang HC, Chuang KJ. Effects of commuting mode on air pollution exposure and cardiovascular health among young adults in Taipei, Taiwan. *Int J Hyg Environ Health*. 2015; 218(3): 319-23. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.01.003.
117. Weichenthal S. Selected physiological effects of ultrafine particles in acute cardiovascular morbidity. *Environ Res*. 2012; 115: 26-36. doi: 10.1016/j.envres.2012.03.001.
118. Pieters N, Plusquin M, Cox B, Kicinski M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological appraisal of the association between heart rate variability and particulate air pollution: a meta-analysis. *Heart*. 2012; 98(15): 1127-35. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301505.
119. Meier-Girard D, Delgado-Eckert E, Schaffner E, Schindler C, Künzli N, Adam M, et al. Association of long-term exposure to traffic-related PM10 with heart rate variability and heart rate dynamics in healthy subjects. *Environ Int*. 2019; 125:107-16. doi: 10.1016/j.envint.2019.01.031.
120. Timonen KL, Vanninen E, de Hartog J, Ibaldo-Mulli A, Brunekreef B, Gold DR, et al. Effects of ultrafine and fine particulate and gaseous air pollution on cardiac autonomic control in subjects with coronary artery disease: the ULTRA study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2006; 16(4): 332-41. doi: 10.1038/sj.jea.7500460.
121. Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental – CETESB. Sistema estuarino de Santos e São Vicente (Relatório Técnico). São Paulo, 2001.
122. Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental – CETESB. Sistema Estuarino de Santos e São Vicente. Relatório Técnico. São Paulo 2013.
123. Prefeitura Municipal de Cubatão. Aspectos geográficos [acesso em 10 maio 2019]. Disponível em: < <http://www.cubatao.sp.gov.br/aspectos-geograficos/>>.

124. Prefeitura Municipal de Peruíbe. Cidade. [acesso em 10 maio 2019]. Disponível em: <<http://www.peruibe3.sp.gov.br/cidade-de-peruibe/>>.
125. Instituto Geográfico e Cartográfico (IGC). Região Metropolitana da Baixada Santista [acesso em 11 abr 2019]. Disponível em: <http://www.igc.sp.gov.br/produtos/mapas_ra.aspx?>>.
126. Datasus. Demográficas e Socioeconômicas. 2015. [Acesso em: 8 Janeiro 2018]. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206>>.
127. Ministério da Saúde (Brasil). Riscos Ambientais e a saúde humana [acesso em 11 abr 2019]. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/vigilancia-em-saude/vigilancia-ambiental/vigiar/riscos-ambientais-e-a-saude-humana>>.
128. Rytí NRI, Guo Y, Jaakkola JK. Global Association of Cold Spells and Adverse Health Effects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect.* 2016, 124 (1): 12-22. doi: 10.1289/ehp.1408104.
129. Wasserman EB, Zareba W, Utell MJ, Oakes D, Hopke PK, Frampton M, et al. Acute changes in ambient temperature are associated with adverse changes in cardiac rhythm. *Air Qual Atmos Health.* 2014, 7: 357–67. doi: 10.1007/s11869-014-0244-0.
130. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign: Human Kinetics Books, 1988.
131. IPAQ Research Committee. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)—short and long forms. Retrieved September. 2005; 1-15. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id=5641f4c36143250eac8b45b7&assetKey=AS%3A294237418606593%401447163075131>>.
132. Achten J, Jeukendrup AE. Heart rate monitoring: applications and limitations. *Sports Med.* 2003; 33(1): 517-38. doi: 10.2165/00007256-200333070-00004.
133. Pumpila J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol.* 2002; 84:1-14. PMID: 12104056.
134. Ribeiro JP, Moraes Filho RS. Variabilidade da Frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. *Rev Bras Hipertens.* 2005; 12(1): 14-20. Disponível em: <[http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/Vol%2012%20\(1\)%202005.pdf](http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/Vol%2012%20(1)%202005.pdf)>.
135. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 9, de 16 de janeiro de 2003. Orientação Técnica elaborada por Grupo Técnico Assessor, sobre Padrões Referenciais de Qualidade do Ar Interior, em ambientes climatizados artificialmente de uso público e coletivo. Diário Oficial da União. 20 Jan 2003.
136. Corrales MM, Torres BC, Esquivel AG, Salazar MAG, Orellana JN. Normal values of heart rate variability at rest in a young, healthy and active Mexican population. *Heath.* 2012; 4(7): 377-85. doi: 10.4236/health.2012.47060.

137. Voss A, Schroeder R, Heitmann A, Peters A, Perz S. Short-Term Heart Rate Variability—Influence of Gender and Age in Healthy Subjects. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0118308. doi: 10.1371/journal.pone.0118308.
138. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale, Lawrence Erlbaum, 1988.
139. Cesaroni G, Forastiere F, Stafoggia M, Andersen ZJ, Badaloni C, Beelen R, et al. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ*. 2014; 348: f7412. doi: 10.1136/bmj.f7412.
140. Mordukhovich I, Kloog I, Coull B, Koutrakis P, Vokonas P, Schwartz J. Association between particulate air pollution and QT interval duration in an elderly cohort. *Epidemiology*. 2016; 27(2):284-90. doi: 10.1097/EDE.0000000000000424.
141. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, et al. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation*. 2004; 109(1): 71-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000108927.80044.7F.
142. Hoek G, Brunekreef B, Fischer P, van Wijnen J. The association between air pollution and heart failure, arrhythmia, embolism, thrombosis, and other cardiovascular causes of death in a time series study. *Epidemiology*. 2001; 12(3): 355-7. PMID: 11337606.
143. Pope CA 3rd, Verrier RL, Lovett EG, Larson AC, Raizenne ME, Kanner RE, et al. Heart rate variability associated with particulate air pollution. *Am Heart J*. 1999; 138(5):890-9. PMID: 10539820.
144. Magari SR, Hauser R, Schwartz J, Williams PL, Smith TJ, Christiani DC. Association of heart rate variability with occupational and environmental exposure to particulate air pollution. *Circulation*. 2001; 104(9): 986-91. PMID: 11524390.
145. Buteau S, Goldberg MS. A structured review of panel studies used to investigate associations between ambient air pollution and heart rate variability. *Environ Res*. 2016; 148: 207-47. doi: 10.1016/j.envres.2016.03.013.
146. Sandercock GRH, Hardy-Shepherd D, Nunan D, Brodie D. The relationships between self-assessed habitual physical activity and non-invasive measures of cardiac autonomic modulation in young healthy volunteers. *J Sports Sci*. 2008; 26(11): 1171–7. doi: 10.1080/02640410802004930.
147. Fatissou J, Oswald V, Lalonde F. Influence diagram of physiological and environmental factors affecting heart rate variability: an extended literature overview. *Heart Int*. 2016; 11(1): e32–e40. doi: 10.5301/heartint.5000232.
148. Camm AJ, Pratt CM, Schwartz PJ, Al-Khalidi HR, Spyth MJ, Holroyde MJ, et al. Mortality in patients after a recent myocardial infarction. *Circulation*. 2004; 109(8): 990-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000117090.01718.2A
149. Hoshi RA, Pastre CM, Vanderlei LC, Godoy MF. Poincaré plot indexes of heart rate variability: Relationships with other nonlinear variables. *Auton Neurosci*. 2013; 177(2): 271-4. doi: 10.1016/j.autneu.2013.05.004.

150. Dantas EM, Andreão RV, da Silva VJ, Ribeiro AL, Kemp AH, Brunoni AR, et al. Comparison between symbolic and spectral analyses of short-term heart rate variability in a subsample of the ELSA-Brasil study. *Physiol Meas*. 2015; 36(10): 2119-34. doi: 10.1088/0967-3334/36/10/2119.
151. Adam M, Imboden M, Boes E, Schaffner E, Kunzli N, Phuleria HC, et al. Modifying effect of a common polymorphism in the interleukin-6 promoter on the relationship between long-term exposure to traffic-related particulate matter and heart rate variability. *PLoS One*. 2014; 9, e104978. doi: 10.1371/journal.pone.0104978.
152. Adam M, Felber Dietrich D, Schaffner E, Carballo D, Barthelemy JC, Gaspoz JM, et al. Long-term exposure to traffic-related PM (10) and decreased heart rate variability: is the association restricted to subjects taking ace inhibitors? *Environ Int*. 2012; 48: 9–16. doi: 10.1016/j.envint.2012.06.016.
153. Wu CF, Kuo IC, Su TC, Li YR, Lin LY, Chan CC, et al. Effects of personal exposure to particulate matter and ozone on arterial stiffness and heart rate variability in healthy adults. *Am J Epidemiol*. 2010, 171:1299–309. doi: 10.1093/aje/kwq060.
154. Vallejo M, Ruiz S, Hermosillo AG, Borja-Aburto VH, Cardenas M. Ambient fine particles modify heart rate variability in young healthy adults. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2006, 16:125–30. doi: 10.1038/sj.jea.7500447.
155. Sammito S, Böckelmann I. Reference values for time- and frequency-domain heart rate variability measures. *Heart Rhythm*. 2016;13(6):1309-16. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.02.006.
156. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med*. 2003; 33(12): 889-919. doi: 10.2165/00007256-200333120-00003.
157. Bortkiewicz A, Gadzicka E, Stroszejn-Mrowca G, Szyjowska A, Szymczak W, Koszada-Włodarczyk W, et al. Cardiovascular changes in workers exposed to fine particulate dust. *Int J Occup Med Environ Health*. 2014; 27(1): 78-92. doi: 10.2478/s13382-014-0234-3.
158. Vega-Martínez G, Toledo-Peral C, Alvarado-Serrano C, Leija-Salas L, Aztati-Aguilar OG, Vizcaya-Ruiz A. SDNN index of heart rate variability as an indicator of change in rats exposed to fine particles: Study of the impact of air pollution in Mexico City. 11th International Conference on Electrical Engineering, Computing Science and Automatic Control (CCE); 2014, México. México: *IEEE*; 2014. doi: 10.1109/ICEEE.2014.6978319.
159. Weichenthal S, Kulka R, Dubeau A, Martin C, Wang D, Dales R. Traffic-related air pollution and acute changes in heart rate variability and respiratory function in urban cyclists. *Environ Health Perspect*. 2011; 119(10):1373-8. doi: 10.1289/ehp.1003321.
160. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, et al. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res*. 2001; 11: 99–108. PMID: 11570610.

161. Britton A, Shipley M, Malik M, Hnatkova K, Hemingway H, Marmot M. Changes in heart rate and heart rate variability over time in middle-aged men and women in the general population (from the Whitehall II Cohort Study). *Am J Cardiol*. 2007; 100: 524–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.056.
162. Huikuri HV, Pikkujamsa SM, Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, Rantala AO, Kauma H, et al. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation*. 1996; 94: 122–5. PMID: 8674168.
163. Abhishekh HA, Nisarga P, Kisan R, Meghana A, Chandran S, Trichur Raju, et al. Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. *J Clin Monit Comput*. 2013; 27(3): 259-64. doi: 10.1007/s10877-012-9424-3.
164. Carthy ER. Autonomic dysfunction in essential hypertension: A systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2014; 3(1): 2–7. doi: 10.1016/j.amsu.2013.11.002.
165. Hesse C, Charkoudian N, Liu Z, Joyner MJ, Eisenach JH. Baroreflex sensitivity inversely correlates with ambulatory blood pressure in healthy normotensive humans. *Hypertension*. 2007; 50: 41e6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090308.
166. Felber Dietrich D, Schwartz J, Schindler C, Gaspoz JM, Barthélémy JC, Tschopp JM, et al. Effects of passive smoking on heart rate variability, heart rate and blood pressure: an observational study. *Int J Epidemiol*. 2007; 36(4): 834-40. doi: 10.1093/ije/dym031.
167. Lucini D, Bertocchi F, Malliani A, Pagani M. A controlled study of the autonomic changes produced by habitual cigarette smoking in healthy subjects. *Cardiovasc Res*. 1996; 31(4): 633-9. PMID: 8689656.
168. Alyan O, Kacmaz F, Ozdemir O, Maden O, Topaloglu S, Ozbakir C, et al. Effects of cigarette smoking on heart rate variability and plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in healthy subjects: is there the relationship between both markers? *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008; 13(2): 137-44. doi: 10.1111/j.1542-474X.2008.00213.x.
169. Aronow WS, Dendinger J, Rokaw SN. Heart rate and carbon monoxide level after smoking high-, low-, and non-nicotine cigarettes. A study in male patients with angina pectoris. *Ann Intern Med*. 1971; 74(5): 697-702. PMID: 5559433.
170. Nadeau RA, James TN. Effects of nicotine on heart rate studied by direct perfusion of sinus code. *Am J Physiol*. 1967; 212(4): 911-6. doi: 10.1152/ajplegacy.1967.212.4.911.
171. Alves LAA, Oliveira JB, Alves PL, Figueiredo PHS, Peixoto MFD, Lima MMO. Comparação da modulação autonômica cardíaca durante esforço de fumantes e não fumantes. *Rev Bras Med Esporte*. 2015; 21(6): 462-6. doi: 10.1590/1517-86922015210610550

Anexo 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Tempo de exposição e as alterações da modulação autonômica cardíaca em indivíduos que vivem em área exposta cronicamente a poluição ambiental”, de Juliana Régis da Costa e Oliveira e Luis Henrique base, alunos do Programa de Pós-graduação da Universidade Federal de São Paulo, que se justifica pela necessidade de esclarecer se à exposição contínua a contaminação ambiental está diretamente ligada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O objetivo da pesquisa é avaliar o risco cardiovascular em indivíduos que vivem em áreas expostas cronicamente a contaminação ambiental. Assim, gostaria de consultá-lo(a) sobre seu interesse e disponibilidade de cooperar com a pesquisa.

Você receberá todos os esclarecimentos necessários antes, durante e após a finalização da pesquisa, e lhe asseguro que o seu nome não será divulgado, sendo mantido o mais rigoroso sigilo mediante a omissão total de informações que permitam identificá-lo(a). Os dados provenientes de sua participação na pesquisa, tais como dados da coleta de dados e coleta da variabilidade da frequência cardíaca, ficarão sob a guarda do pesquisador responsável pela pesquisa, podendo ser publicados posteriormente na comunidade científica.

Sua participação é voluntária e livre de qualquer remuneração ou benefício. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper sua participação a qualquer momento. A recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. O Sr(a). não receberá nenhuma compensação financeira relacionada à sua participação neste estudo. Da mesma forma, o senhor não terá nenhuma despesa pessoal em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Durante o período de sua participação, se houver qualquer despesa adicional de sua parte em relação à condução ou alimentação, o senhor será reembolsado. Em caso de interesse, o senhor terá direito ao livre acesso a todas as informações obtidas a seu respeito em relação aos resultados gerais do estudo.

Inicialmente será coletado informações pessoais para poder caracterizar melhor o perfil do selecionado. Os dados serão coletados através de uma ficha realizada pelo pesquisador antes do procedimento experimental. Além do peso, altura, circunferência

abdominal e índice de massa corpórea (IMC). O índice de massa corporal (IMC) será calculado através da seguinte fórmula: peso / altura², o peso em quilogramas e a altura em metros.

Uma avaliação médica será realizada, juntamente com aferição da pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória, e saturação de oxigênio. Outro instrumento utilizado será o questionário *International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)*, que avalia o grau de atividade física. Em seguida, a variabilidade da frequência cardíaca será monitorada ao longo de todo o tempo. Será utilizado um cardiofrequencímetro que contém uma cinta, que ficará posicionada no tórax, e um monitor, que ficará posicionado no punho; os indivíduos serão mantidos sentados por 20 minutos.

Todas as informações obtidas neste estudo não terão como divulgação sua identificação, já que todos os indivíduos serão identificados por números, tendo toda liberdade de retirar o seu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento sem penalização alguma. Os dados obtidos a seu respeito, assim como qualquer material coletado, só serão utilizados neste estudo e serão analisadas em conjunto com os de outros voluntários. Caso seja necessário, a senhor terá assistência permanente durante o estudo, ou mesmo após o término ou interrupção do estudo, devido a qualquer problema ou dano pessoal comprovadamente decorrente dos procedimentos aos quais será submetido. Garantimos o direito a tratamento gratuito e terá direito a indenização determinada por lei.

Os riscos destes procedimentos são mínimos como desconforto posicional e sonolência, uma vez que a coleta da frequência cardíaca através do cardiofrequencímetro é classificada como método não invasivo.

Ao final da pesquisa será informado sobre os principais resultados e conclusões obtidas. Em qualquer etapa do estudo, a Sr(a). terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal e responsável investigadora é a Prof. Ms. Juliana Régis da Costa e Oliveira, que pode ser encontrado na Av. Príncipe de Gales, 821 - Vila Príncipe de Gales, Santo André - SP, 09060-650, Telefone: (11) 4993-5400. Se ocorrer alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unifesp – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, 5571-1062, FAX: 5539-7162 – E-

mail: cepunifesp@unifesp.br. Este termo foi elaborado em duas vias devidamente assinadas, sendo que uma ficará com o Sr. e a outra conosco. Agradecemos a sua participação.

Declaro ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li, descrevendo o estudo “Tempo de exposição e a modulação autonômica cardíaca em indivíduos que vivem em área exposta cronicamente a poluição ambiental”. Eu discuti com a Prof. Ms. Juliana Régis da Costa e Oliveira sobre a minha decisão em participar nesse estudo.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Data: ____/____/____

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

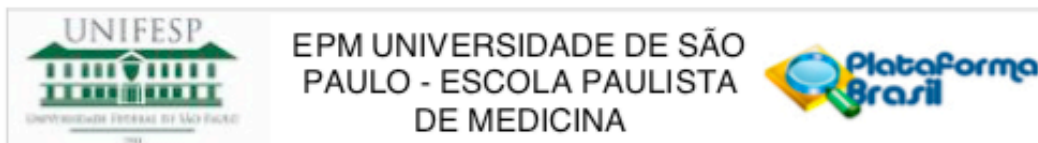
Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária, o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação neste estudo. Declaro ainda que me comprometo a cumprir todos os termos aqui descritos.

Data: ____/____/____

Nome do pesquisador principal

Assinatura

Anexo 2 - Carta de aprovação pelo Comitê de Ética da UNIFESP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise simbólica da modulação autonômica cardíaca em indivíduos que vivem em áreas expostas e não expostas a contaminação ambiental.

Pesquisador: Juliana Regis da Costa e Oliveira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45729015.4.0000.5505

Instituição Proponente: Departamento de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.113.059

Data da Relatoria: 17/06/2015

Apresentação do Projeto:

As doenças cardiovasculares são as causas mais frequentes de morbidade e mortalidade ao redor do mundo durante as últimas décadas. Dentre os diversos fatores ligados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, a poluição ambiental contribui significativamente para esse aumento.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever o perfil clínico epidemiológico dos indivíduos que vivem em áreas expostas e não expostas como a idade, sexo, peso, altura, circunferência abdominal, índice de massa corpórea (IMC).

Descrever o perfil clínico tóxico de indivíduos que vivem em áreas expostas.

Identificar a prevalência do perfil epidemiológico e tóxico nos indivíduos que vivem em áreas expostas. ? Correlacionar os dados do perfil epidemiológico e tóxico dos indivíduos que vivem em áreas expostas com os índices da análise simbólica.

Comparar a modulação autonômica cardíaca nos indivíduos que vivem em áreas expostas e não expostas.

RISCOS E BENEFÍCIOS

O pesquisador declara: Riscos: O presente trabalho pode apresentar alguns riscos, sendo mínimos,

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1082

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria.cepunitesp@gmail.com



EPM UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA



Continuação do Parecer: 1.113.059

aos indivíduos

da pesquisa como dor durante a coleta sanguínea, desconforto posicional e sonolência. Benefícios:

Acrescentar

elementos relacionados ao tema exposto na literatura através da investigação da modulação autonômica cardíaca de

indivíduos que vivem em áreas expostas e não expostas a contaminação ambiental por meio de índices de VFC

CONSIDERAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Projeto de

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O presente trabalho pode apresentar alguns riscos, sendo mínimos, aos indivíduos

da pesquisa como dor durante a coleta sanguínea, desconforto posicional e sonolência. Benefícios:

Acrescentar elementos relacionados ao tema exposto na literatura através da investigação da modulação autonômica cardíaca de indivíduos que vivem em áreas expostas e não expostas a contaminação ambiental por meio de índices de VFC

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão analisados indivíduos aparentemente saudáveis do sexo masculino com idade entre

30 e 40 anos que vivem em áreas contaminadas por metais pesados e micropoluentes orgânicos (organoclorados,

PCBs, dioxinas e furanos) localizadas na região da Baixada Santista, cidade de Cubatão e Santos - e uma área sem indício de contaminação, cidade de Bertioga - São Paulo. As áreas foram definidas por meio do estudo realizado pela Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental - CETESB no ano de 20016 e 201320, no qual comprovou-se fontes de substâncias tóxicas nesses territórios.

Será avaliada a variabilidade da frequência cardíaca a partir da análise simbólica da série dos intervalos R-R, classificadas em intervalos em 6 níveis (0 a 5) e agrupadas em sequências de 3 símbolos (triades) para avaliação da resposta cardíaca autonômica.

Será utilizada estatística descritiva para descrever e sumarizar o conjunto de dados. Os dados serão apresentados pela frequência absoluta e relativa, bem como medidas de variabilidade, como média e desvio padrão. Para verificar a normalidade dos dados será aplicado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. O teste T não pareado será utilizado para distribuições paramétricas. O teste de Kruskal-Wallis para as distribuições não paramétricas. Serão consideradas diferenças significativas para $p < 0,05$

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria_cepunifesp@gmail.com



EPM UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - ESCOLA PAULISTA
DE MEDICINA



Continuação do Parecer: 1.113.059

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados de acordo

Recomendações:

Nada consta

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 18 de Junho de 2015

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador)

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria_cepunifesp@gmail.com

Anexo 3 – Ficha de Avaliação

Avaliação:

TRIAGEM – VFC

DATA: ____/____/____

Dados Pessoais

Nome: _____

Sexo: () F () M Idade: _____ anos Tempo de residência no

município: _____ Bairro: _____

Escolaridade (anos de estudo): _____ Ocupação

atual: _____ Tempo: _____

Doenças Associadas: () arritmias cardíacas () bloqueio atrioventricular () anomalias congênitas (cardiopatias congênitas, malformações pulmonares) () uso de medicamentos antiarrítmicos () medicamentos para tratamento de diabetes mellitus (como insulina) () alterações nas funções cognitivas () doenças neurológicas () Outras _____ **Medicamento**

continuo: _____

Outros Dados:

Altura: _____ Peso: _____ IMC: _____
Circunferência abdominal: _____

IPAQ

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal;

- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal;

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício? _____ por SEMANA () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou caminhando por dia? Horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbia leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA) dias _____ por SEMANA () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia? Horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, correr, fazer ginástica aeróbia, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração. Dias _____ por SEMANA () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades **vigorosas** por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia? Horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa, visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana? _____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana? _____ horas _____ minutos

| CAMINHADA | | MODERADA | | VIGOROSA | | CLASSIFICAÇÃO |
|-----------|---|----------|---|----------|---|---------------|
| F | D | F | D | F | D | |
| | | | | | | |

1. MUITO ATIVO: aquele que cumpriu as recomendações de:

a) VIGOROSA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão ou

b) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão + MODERADA ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão.

2. ATIVO: aquele que cumpriu as recomendações de:

a) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão; ou

b) MODERADA ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão; ou

c) Qualquer atividade somada: ≥ 5 dias/sem e ≥ 150 minutos/sem (caminhada + moderada + vigorosa).

3. IRREGULARMENTE ATIVO: aquele que realiza atividade física, porém, de forma insuficiente para ser classificado como ativo pois não cumpre as recomendações quanto à frequência ou duração. Para realizar essa classificação soma-se a frequência e a duração dos diferentes tipos de atividades (caminhada + moderada + vigorosa).

4. SEDENTÁRIO: aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.

Exemplos:

| Indivíduos | Caminhada | | Moderada | | Vigorosa | | Classificação |
|------------|-----------|----|----------|----|----------|----|----------------------|
| | F | D | F | D | F | D | |
| 1 | - | - | - | - | - | - | Sedentário |
| 2 | 4 | 20 | 1 | 30 | - | - | Irregularmente Ativo |
| 3 | 3 | 30 | - | - | - | - | Irregularmente Ativo |
| 4 | 3 | 20 | 3 | 20 | 1 | 30 | Ativo |
| 5 | 5 | 45 | - | - | - | - | Ativo |
| 6 | 3 | 30 | 3 | 30 | 3 | 20 | Muito Ativo |
| 7 | - | - | - | - | 5 | 30 | Muito Ativo |

F = Frequência – D = Duração

Variáveis Cardiopulmonares

| COLETA INICIAL / FINAL | | |
|------------------------|---------|-------|
| Identificação: _____ | | |
| Variáveis | Inicial | Final |
| PA | | |
| FC | | |
| FR | | |
| SaO2 | | |
| OBS. _____ | | |
| _____ | | |
| _____ | | |

VFC

| |
|--|
| |
| |
| |
| |